

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE SEXUALDIFFERENZIERUNG DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

WOLF-ACHIM HUTZEL
aus Bad Mergentheim

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE SEXUALDIFFERENZIERUNG DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

WOLF-ACHIM HUTZEL

aus Bad Mergentheim

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 22.7.75

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. R. Buchholz

Correferent: Prof. Dr. Uhlarik

INHALTSVERZEICHNIS

- I EINLEITUNG
- II ALLGEMEINE VERSUCHSBEDINGUNGEN
- III VERSUCHSREIHE I : ZUR PRÄGUNG DES MÄNNCHENS
 - 1.) EINLEITUNG
 - 2.) VERSUCHSANORDNUNG
 - 3.) ERGEBNISSE UND DEREN BESPRECHUNG
- IV VERSUCHSREIHE II : PRAEPUBERTALE FUNKTIONSTESTS
 - 1.) EINLEITUNG
 - 2.) VERSUCHSANORDNUNG
 - 3.) ERGEBNISSE UND DEREN BESPRECHUNG
- V VERSUCHSREIHE III : PRAEPUBERTALE DIAGNOSE VON
REIFUNGSSTÖRUNGEN
 - 1.) EINLEITUNG
 - 2.) VERSUCHSANORDNUNG
 - 3.) ERGEBNISSE UND DEREN BESPRECHUNG
- VI ALLGEMEINE DISKUSSION
- VII ZUSAMMENFASSUNG
- VIII TABELLEN UND ABBILDUNGEN
- IX LITERATURVERZEICHNIS

E I N L E I T U N G

Die Regulation der generativen Gonadenfunktionen geht von zentralnervösen hypothalamischen Sexualzentren aus (HOHLWEG und JUNKMANN, 1932 ; WESTMAN and JACOBSON, 1938). Diese Zentren produzieren Wirkstoffe, die über den hypothalamo-hypophysären Portalkreislauf (POPA and FIELDING, 1930; WISLOCKI and KING, 1936) zum Hypophysenvorderlappen gelangen, um hier die Gonadotropinsekretion zu regulieren (HARRIS, 1955 ; Mc CANN et al. 1960, 1962, 1964).

Diese Stoffe, bei denen es sich chemisch um Polypeptide handelt, wurden Releasing Faktoren (RF) genannt.

Es wurden LH - RF (COURRIER et al. 1961; CHAMPELL et al. 1961, 1964; KOBAYASHI et al. 1963; SCHALLY and BOWERS, 1964) und FSH - RF (IGARASHY and Mc CANN, 1964) nachgewiesen.

Beim Männchen findet eine relativ gleichmäßige Sekretion von LH - und FSH - RF statt, die zu einer konstanten Ausschüttung beider gonadotropen Hormone aus der Hypophyse und damit zu einer gleichbleibenden Stimulierung der Hoden führt. Beim Weibchen ist die Gonadotropinsekretion zyklischen Schwankungen unterworfen, wobei in der ersten Zyklusphase vermehrt FSH - RF und damit vermehrt FSH produziert werden und dadurch die Follikel reifen können (R. BUCHHOLZ, 1969).

Zum Ovulationstermin wird plötzlich eine große Menge LH - RF vom Hypothalamus in die hypophysären Portalgefäße abgegeben. Durch den entstehenden LH - Gipfel werden die gereiften Follikel zur Ovulation gebracht (R. BUCHHOLZ, 1957; R. BUCHHOLZ et al., 1964). Danach wird der Gelbkörper durch LH und FSH zur Blüte gebracht. Bei der Ratte wirkt bei der Erhaltung und Funktion des Gelbkörpers noch ein drittes Hormon, das LTH, mit.

Die hypothalamischen Zentren werden wiederum über einen Rückkopplungs-Mechanismus durch die Gonadenhormone beeinflusst. (Siehe auch R. BUCHHOLZ, 1969a; 1969 b).

Für die vom männlichen Organismus - abgesehen von gewissen, bei beiden Geschlechtern vorhandenen Tagesschwankungen (LANGEN-DECKER und SAXENA, 1970) - weitgehend konstante hypophysäre Gonadotropin-Sekretion (BURGER et al., 1969) wurde ein "tonisches Sexualzentrum" im medio-basal-zentralen Hypothalamus verantwortlich gemacht (FLERKÖ, 1968). Für die neuroendokrine Regulierung des Ovarialzyklus ist zusätzlich ein sogenanntes "zyklisches" Sexualzentrum, welches in der Area praeoptica nachgewiesen wurde, notwendig (HALASZ, 1969 ; FLERKO et al., 1967). Seit PFEIFFER (1936) ist bekannt, daß die sexuellen Unterschiede in der Gonaden-Regulierung nicht genetisch bedingt sind, sondern sekundär von den Hormonen der differenzierten Gonaden während einer

prägungsempfindlichen Zeit abhängig sind.

Bei der Ratte findet die Differenzierung der Sexualzentren während der ersten acht Lebenstage statt. Bei Anwesenheit von Hoden, bzw. von Hodenhormonen entsteht der männliche Funktionstyp. Dabei wird das zyklische Sexualzentrum durch die Androgene in seiner Funktion unterdrückt und nur das tonische Sexualzentrum funktionsfähig erhalten, so daß später, nach Eintritt der Geschlechtsreife, eine tonische Gonadotropin-Sekretion angeregt wird (HARRIS, 1963; KAWASHIMA, 1960; YAZAKI, 1960; PFEIFFER, 1936) .

Wirken keine Hodenhormone auf den Hypothalamus ein, wie es beim Weibchen der Fall ist, so differenzieren sich beide Sexualzentren, sowohl das tonische, als auch das zyklische so, daß später eine zyklische Gonadotropin-Sekretion stattfindet.

Die Anwesenheit von Ovarien ist dabei unbedeutend (SMITH, 1967; SWANSON, 1970; YAZAKI, 1970).

Durch Transplantation von Hodengewebe (PFEIFFER, 1935; 1936) oder eine einmalige Injektion von Testosteronpropionat (HARRIS, 1964; BARRACLOUGH, 1961) während der prägungsempfindlichen ersten acht Lebenstage kann beim Rattenweibchen die Ausdifferenzierung eines männlichen Funktionstyps erzeugt werden. Diese Weibchen haben später, wie Männchen, gleichbleibende Gonadotropin-Spiegel und entwickeln deswegen eine anovulatorische Sterilität, polycystische

Ovarien ohne Gelbkörper und einen Daueröstrus, der sich in persistierender Verhornung des Vaginalepithels zu erkennen gibt.

(GORSKI, 1968).

Drei hypothalamische Differenzierungszustände kann man vor der Pubertät unterscheiden:

- 1.) Den reifenden, undifferenzierten, für prägende Androgen-
einflüsse empfindlichen Zustand, der beim Weibchen 8 - 10
Tage dauert.
- 2.) Den reifen, weiblich differenzierten, nicht mehr umpräg-
baren Zustand, der beim Weibchen und frühkastrierten
Männchen nach 10 Tagen entstanden ist, wenn keine Andro-
gene am Hypothalamus angreifen konnten.
- 3.) Den reifen, männlich differenzierten Zustand, der sich
jederzeit in den ersten 10 Tagen, sowohl beim Männchen,
als auch beim Weibchen etablieren kann, sobald Androgene
am Hypothalamus wirksam werden.

Diese Differenzierungszustände können sowohl im genetisch und so-
matisch männlichen, wie weiblichen Organismus auftreten, wenn die
natürliche Differenzierung durch exogene Einwirkung von Hormonen
oder die Entfernung der männlichen Keimdrüsen beeinflusst wird

(PFEIFFER, 1936; BARRACLOUGH, 1961, 1963; BARRACLOUGH and GORSKI,
1961; HARRIS, 1964; PETRUSZ and FLERKÖ, 1965; PETRUSZ and NAGY, 1967;

ARAI and GORSKI, 1968; DARRAH et al., TUOHIMAA and NIEMI, 1972; H. O. NEUMANN, 1974).

Nach der Geburt macht der weibliche Hypothalamus eine etwa 8 Tage dauernde prägungsempfindliche Phase durch. Vor der Geburt ist der Hypothalamus nur mit extrem hohen Hormondosen beeinflussbar. Es scheint, daß er zu dieser Zeit entweder noch nicht prägnant, oder durch irgendeine Substanz abgeschirmt ist.

Der Abfall der Hormone im Neugeborenen-Organismus, der nach der Geburt als Folge der Loslösung von Plazenta und Muttertier auftritt, scheint ein Auslösermechanismus für den Beginn der Reifungsphase zu sein (H. O. NEUMANN et al., 1974).

Beim Menschen und Säugetieren mit langer Tragzeit scheint die hypothalamische Differenzierungsphase im 3. oder 4. Embryonalmonat zu liegen (F. NEUMANN, 1970; GOY, 1970; DÖRNER, 1972).

Für den Menschen ist es weder bewiesen noch widerlegt, daß eine Prägung durch Sexualhormone stattfindet.

Therapeutische Verabreichung von androgenwirksamen Sexualsteroiden, z.B. zur Antikonception, zur Zyklusregulierung oder zur Behandlung von Zyklusstörungen ist heute sehr verbreitet. Es kommt dabei nicht selten vor, daß Schwangerschaften auftreten und die frühe foetale Entwicklung unter dem Einfluß dieser Hormone abläuft. Es wäre deshalb klinisch bedeutsam, einen Test zur Verfügung zu

haben, der es ermöglicht, bereits vor Eintritt der Geschlechtsreife Störungen der Sexualzentren zu diagnostizieren.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sollen erste Anhaltspunkte für die Möglichkeiten eines derartigen Tests liefern. Von

3 Fragekomplexen her sollte die Aufgabe bearbeitet werden:

- 1.) Macht auch das Männchen eine gleichlange prägungsempfindliche Reifungsphase durch wie das Weibchen?
- 2.) Gibt es eine Möglichkeit, die Differenzierungszustände bereits vor der Pubertät zu unterscheiden und ihre durch gegengeschlechtliche Prägungseinflüsse entstandenen Störungen aufzudecken?
- 3.) Besteht die Möglichkeit zur präpubertalen Diagnose einer Störung der Reifungsphase?

ALLGEMEINE VERSUCHSBEDINGUNGEN

Für alle Versuche standen Ratten vom Typ Sprague - Dawley zur Verfügung, die in Plastikkästen mit Gitterdeckel und Sägemehlbodenbelag bei einem Tag - Nacht - Rhythmus im Winter von 07.00 h bis 19.00 h gehalten wurden. Im Sommer regelte sich die Beleuchtungszeit nach den jahreszeitlichen Verhältnissen.

Die Raumtemperatur betrug konstant 22° C und die relative Luftfeuchtigkeit 70 %.

Die Tiere wurden mit Altromin (R) - Freßfutter mit einer Zusammensetzung von 19,2 % Kohprotein, 5,3 % Rohfaser, 4,0 % Rohfett, 16,5 % Asche, 10,8 % Wasser, 44,2 % stickstofffreien Extraktstoffen und Wasser ad libidum gehalten.

In der Regel wurden 6 Jungtiere von einer Mutter gesüugt und später die erwachsenen Jungen zu fünf Tieren in einem Käfig gehalten.

Am 21. Lebenstag wurden die Jungen von der Mutter getrennt.

VERSUCHSREIHE I : Zur Prägung des Männchens

Einleitung:

YAZAKI (1959) hatte männliche Ratten 0, 3, 5, 10, 20 und 40 Tage nach der Geburt kastriert und Ovar- und Vaginalgewebe nebeneinander unter die Bauchhaut verpflanzt. Bei 13 von 50 Tieren, die vom 0. bis zum 3. Tag kastriert wurden, konnten über 2 Monate hinweg Vaginalzyklen von ungefähr vier Tagen Dauer beobachtet werden. Die nach dem 3. Lebenstag kastrierten Männchen zeigten persistierende vaginale Verhornung. Daraus schloß YAZAKI (1959), daß bei der Ratte " der Hoden seinen Einfluß auf den Hypothalamus innerhalb der ersten 3 Tage nach der Geburt ausübt und die Differenzierung zum männlichen Typ im Hypothalamus induziert. "

HARRIS (1964) transplantierte kastrierten Männchen Ovargewebe von gesunden ca. 35 Tage alten Weibchen in die vordere Augenkammer und beobachtete bei allen Tieren, die innerhalb der ersten 24 Lebensstunden kastriert wurden, später im Ovartransplantat Zyklen mit Corpora lutea - Bildung. Von den Tieren, die zwischen der 24. und 48. Lebensstunde kastriert wurden, zeigten nur einige die Fähigkeit zur Corpora lutea - Bildung.

Bei den am 3. Tag kastrierten Tieren konnte überhaupt keine Corpora lutea - Bildung mehr festgestellt werden.

HARRIS (1964) kam zu dem Schluß, daß die Differenzierung zum männlichen Typ unter physiologischen Bedingungen bereits vor dem 3. Tag stattgefunden hat. Es ist aber auch die Interpretation erlaubt, daß das Männchen mindestens bis zum 3. Lebenstag prägnant ist. Bisher ungeklärt bleibt, ob und bis zu welchem Alter nach dem 3. Tag das Männchen für prägende Androgen-Einflüsse empfindlich ist.

Zur Klärung dieser Frage führten wir die folgenden Versuche durch:

Versuchsanordnung

I a.) Je 5 männliche Ratten wurden am 1., 2., 3., 4. oder 5. Lebenstag kastriert. Die Tiere wurden nach der Methode von PFEIFFER (1935) im Gefrierfach des Kühlschranks unterkühlt, wobei durch eigene Versuche eine Unterkühlungsdauer von 25 Minuten bei $- 8^{\circ} \text{C}$ bei Tieren bis zu einem Gewicht von 15 g als ausreichend ermittelt wurde.

In diesem unterkühlten Zustand konnten die Tiere ohne Narkose kastriert werden. Durch zwei bilaterale Bauchschnitte wurden die Hoden entfernt und die Schnitte anschließend mit Histoacryl - N (R) (Firma B. Braun, Melsungen) verschlossen.

Im Alter von 60 Tagen wurde den Tieren in die vordere Augenkammer Ovargewebe von gesunden ca. 40 Tage alten Weibchen transplantiert und das Transplantat täglich durch eine binokulare Lupe beobachtet.

Die Tiere wurden 90 Tage nach der Ovartransplantation mit Äther abgetötet. Das Auge wurde in toto entfernt, in Formalin fixiert und histologische Schnitte angefertigt.

I b.) Um zu sehen, wie lange der Hypothalamus durch exogenes Testosteron geprägt werden kann, wurde eine zweite Versuchsreihe gestartet, wobei in Gruppen zu 4 Tieren zusammengefaßte, am 1. Lebenstag (innerhalb von 24 Std. nach der Geburt) kastrierte Männchen am 5., 6., 7., 8. oder 9. Tag eine einmalige Injektion von 50 yg Testosteronpropionat erhielten. Am 60. Lebenstag wurde ihnen Ovargewebe von ca. 40 Tage alten gesunden Weibchen in die vordere Augenkammer transplantiert. Nach 50 Tagen wurde das Auge mit Ovartransplantat entfernt, in Formalin fixiert und histologische Kontrollschnitte angefertigt.

Ergebnisse - und deren Besprechung

Bei allen am 1. und 2. Lebenstag kastrierten Männchen konnte ca. 10 Tage nach der Transplantation im Ovartransplantat eine zyklische Ovarfunktion von 4 - 5 Tagen Dauer und Corpora lutea - Bildung beobachtet werden.

Bei einem von vier am 3. Lebenstag kastrierten Tieren war ebenfalls eine zyklische Funktion und Corpora lutea - Bildung festzustellen.

Wie auch von HARRIS (1964) schon beschrieben, wurde die Beurteilung der Transplantate bezüglich der Ovulationszyklen mit Dauer der Versuche immer schwieriger, da zum einen die Masse der Follikel zunahm, zum anderen nur eine Seite des Transplantates zu beobachten war und die Transplantate bei den eigenen Versuchen nach ca. 2 Monaten von einsprossenden Bindegewebszügen und Gefäßen mehr und mehr verschleiert wurden.

Als nach 3 Monaten die Ovartransplantate entnommen wurden, war eine kontrollierende histologische Beurteilung nicht mehr möglich.

Bei den am ersten Lebenstag kastrierten und in verschiedenem Alter mit 50 µg Testosteronpropionat (TP) behandelten Tieren wurden deshalb die Ovartransplantate bereits nach eineinhalb Monaten entfernt. Sie waren histologisch besser zu beurteilen. Bei keinem dieser Ovartransplantate konnte eine zyklische Funktion bzw. Corpora

lutea - Bildung bei Lupenbetrachtung festgestellt werden. Jedoch ergab die Histologie bei den Tieren, die am 8. und 9. Lebenstag TP erhalten hatten, einige Corpora lutea im Transplantat. (Abb. 10).

Bei den Tieren, die vor dem 8. Lebenstag TP erhalten hatten, zeigte die Histologie im Ovartransplantat nur nicht entfaltetes Stroma und Follikelzysten. (Abb. 11).

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- 1.) Bis zum 2. - 3. Lebenstag ist der Hypothalamus des Männchens noch nicht männlich geprägt, so daß er sich durch Entfernung der Hoden zum weiblichen Typ differenziert. Im Ovartransplantat können daher Ovulationen ausgelöst werden.
Wir befinden uns damit, physiologische Schwankungsbreiten einbezogen, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von YAZAKI und HARRIS.
- 2.) Der Hypothalamus des Männchens bleibt wie der des Weibchens bis zum 7. Lebenstag TP empfindlich, so daß eine einzige Dosis von 50 yg TP noch am 7. Tag in der Lage ist, den Hypothalamus des kastrierten Männchens zu einer Ausdifferenzierung zum azyklischen männlichen Typ zu lenken.
Ähnlich wie beim Weibchen nimmt mit zunehmenden Alter die TP-Empfindlichkeit ab, so daß am 8. und 9. Lebenstag mit 50 yg TP keine sichere Prägung mehr zu erzielen war.

VERSUCHSREIHE II : Praepubertale Funktionstests

Einleitung:

Normal differenzierte männliche und weibliche Ratten lassen sich bereits vor der Pubertät am Gonadotropingehalt ihrer Hypophysen unterscheiden (WEISZ, J., and M. FERIN, 1970). Diese Untersucher fanden, daß im Weibchen vor der Pubertät der LH-Gehalt der Hypophyse einen zweigipfligen Verlauf hat, mit Maxima vor dem 14. Lebenstag und vor dem Beginn der Geschlechtsreife und einem Minimum nach dem 15. Lebenstag.

Männchen zeigten einen mehr konstanten LH-Gehalt der Hypophyse, dessen Werte deutlich unter denen der Weibchen lagen.

Nach Androgenisierung der Weibchen am 15. Tag zeigte der LH-Gehalt in Abhängigkeit vom Alter einen Verlauf, der eher dem eines normalen Männchens glich.

H.G.K. MAYER (1971) konnte bei 15 Tage alten Ratten nach Gabe von Clomiphendihydrogencitrat lediglich bei Weibchen eine Erhöhung des hypophysären Gonadotropingehaltes erreichen. Männchen reagierten nicht. Er kam zu dem Schluß, daß Clomiphen (Clm) nur beim weiblich determinierten Hypothalamus - Hypophysenvorderlappensystem angreift.

Diese Beobachtung haben wir für den Versuch genutzt, bereits vor der Pubertät in verschiedenen Lebensaltern männliche von weiblich determinierten Sexualzentren zu unterscheiden und einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, ob androgenisierte weibliche Tiere sich wie normale Männchen und frühkastrierte Männchen sich wie normale Weibchen verhalten.

Die Versuche sollten uns Erkenntnisse darüber vermitteln, ob sich bei mit Steroiden behandelten Tieren Reaktionsmuster ausfindig machen lassen, die sich für einen Test eignen, mit dem die verschiedenen Differenzierungszustände und ihre Störungen vor der Pubertät erkannt werden können.

Versuchsanordnung

Für Versuch II stellten wir 4 Gruppen zusammen:

- 1.) Je 10 normale Weibchen erhielten am 5., 8., 15. oder 25. Lebenstag nachmittags eine einmalige subkutane Gabe von 24 yg Clm, in Wasser suspendiert.
24 Std. später wurden die Hypophysen in Äthernarkose entfernt und je zwei Hypophysen einem infantilen weiblichen Empfängnistier (18 - 20 Tage alt, ca. 40 g schwer) in die Nackenmuskulatur transplantiert.
- 2.) Gleicher Versuch mit normalen Männchen.
- 3.) Gleicher Versuch mit Weibchen, denen am 5. Lebenstag vor-

mittags 100 yg Testosteronpropionat, in 0,05 ml Sesamöl gelöst, einmalig subkutan injiziert wurde.

4.) Gleicher Versuch mit Männchen, die am 1. Lebenstag in Hypothermie kastriert wurden.

Bei den Empfängertieren wurde unter Äthernarkose im Nackenbereich ein kleiner Hautschnitt gesetzt und die Hypophysen zwischen Haut und Nackenmuskulatur eingeschoben. Der Schnitt wurde mit einem Catgutfaden zugenäht und zusätzlich mit dem Gewebekleber Histoacryl - N - blau verschlossen, so daß ein Herausrutschen der kleinen Hypophysen durch den Hautschnitt unmöglich wurde.

Die Empfängertiere wurden 8 Tage nach der Hypophysentransplantation mit Äther getötet. Sie waren dann 26 bis 28 Tage alt und wogen zwischen 52,81 und 88,1 g, im Mittel 73,06 g.

Die Ovarien, Eileiter, der Uterus, ein Stück der Vagina und die NN wurden entnommen, gewogen, in Formalin fixiert und histologisch aufgearbeitet.

Bei der Beurteilung der Ovarien wählten wir die Follikeleinteilung nach T. PEDERSEN (1970), bei der " Kleine Follikel" (kleiner als 20 Zellen), " Mittlere Follikel" (21 - 200 Zellen) und " Große Follikel " (201 und mehr Zellen) unterschieden werden.

Ergebnisse - und deren Besprechung

Kontrolltiere: Die Gewichte der Uteri, Ovarien und NN von unbehandelten Weibchen aus der gleichen Zucht, die das gleiche Alter und Körpergewicht hatten, wie die Empfängertiere am Tage der Autopsie (25 - 28 Tage alt, 60 - 70 g schwer) sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. (Tab. 1; Abb. 8)

Mit ihren Organgewichten wurden die Organgewichte der Empfängertiere verglichen

Normale Weibchen: Die transplantierten Hypophysen von normalen weiblichen, mit Clm behandelten Spendertieren im Alter von 5 und 15 Tagen induzierten keine Gewichtszunahme der Uteri. (Tab.2, 4; Abb. 1) Hypophysen, die am 8. und 25. Lebenstag von Clm-behandelten Weibchen entnommen wurden, induzierten eine signifikante Zunahme der Uterusgewichte. (Tab. 3, 5 ; Abb. 1) An den Gewichten und dem histologischen Bild der Ovarien lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge zur Transplantation und Zunahme der Uterusgewichte feststellen (Tab. 2 - 5 ; Abb. 2)

Aus der Reaktion der Uteri schließen wir, daß 24 Std. nach Clm - Gabe die Hypophysen von 5 und 15 Tage alten Tieren keine Gonadotropine einlagern, während die Hypophysen von 8 und 25 Tage alten Tieren vermehrt Gonadotropine enthalten, da ein Wachstum des Uterus über eine Stimulierung der ovariellen Hormonproduktion erzeugt werden kann.

Normale Männchen: Im Unterschied zu den Weibchen können die Hypophysen von 5 Tage alten Männchen nach Clm - Vorbehandlung das Uteruswachstum signifikant anregen. (Tab. 6 ; Abb. 1)

Am 8. Lebenstag läßt das Uteruswachstum ebenfalls auf einen vermehrten Gonadotropingehalt der Hypophysen schließen, der jedoch unter dem der Weibchen liegt. (Tab. 7 ; Abb. 1)

Am 15. Tag ist keine Aktivität der Hypophysen, am 25. Tag wieder eine gesteigerte Hypophysenaktivität festzustellen, die aber deutlich unter der der Weibchen liegt. (Tab. 8, 9 ; Abb. 1)

Die Reaktionsfähigkeit der Hypophyse ist also auch beim Männchen vom Alter abhängig, wobei, ähnlich wie beim Weibchen, ein zweiphasiger Verlauf zu beobachten ist - mit fehlender Reaktion am 15. Tag und mit stärkerer Reaktion am 8. und 25. Tag, wobei die Gonadotropinwerte vom 8. Tag an unter denen der Weibchen und am 5. Tag über den Weibchen liegen. (Tab. 6 - 9 ; Abb. 1)

Die Ovariengewichte reagieren nicht so deutlich. Aus ihnen läßt sich kein Rückschluß auf die Folgen der Transplantation ziehen. (Tab. 6 - 9 ; Abb. 2)

Auch das histologische Bild der Ovarien erlaubt keinen Rückschluß auf die Transplantation.

Die NN zeigen keine Korrelation zu den an den Uteri gesehenen Reaktionen auf die Transplantation. (Tab. 6 - 9 ; Abb. 3)

Androgenisierte Weibchen: Am 5. Lebenstag - an diesem Tag haben die Tiere auch TP erhalten - läßt sich, gemessen am Uteruswachstum, eine erhöhte Gonadotropineinlagerung feststellen. Am 8., 16. und 25. Lebenstag sind keine Gonadotropine nachweisbar. Die Uterusgewichte zeigen im Gegensatz zu den Befunden nach Hypophyentransplantation von Männchen nach dem 5. Tag keine Reaktion auf die Transplantation. (Tab. 10 - 13 ; Abb. 1)

Die Gewichte der NN und Ovarien, sowie die Ovarhystologie gaben auch bei diesem Versuch keinen Hinweis auf den Gonadotropingehalt der transplantierten Hypophysen, (Tab 10 - 13 ; Abb. 2, 3)

Kastrierte Männchen: Gemessen am Uteruswachstum läßt sich bei den kastrierten Männchen nur am 8. und 25. Lebenstag eine leicht erhöhte Gonadotropineinlagerung feststellen. Am 5. Tag ist die Gonadotropineinlagerung kaum und am 15. Tag überhaupt nicht nachzuweisen. (Tab. 14 - 17 ; Abb. 1)

Aus den Gewichten der NN und Ovarien und der Ovarhistologie ließen sich auch hier keine Rückschlüsse auf den Gonadotropingehalt der transplantierten Hypophysen ziehen. (Tab. 14 - 17 ; Abb. 2, 3)

Das Ende der Reifungsphase der hypothalamischen Sexualzentren liegt sowohl beim Weibchen als auch beim Männchen um den 8. Lebenstag. In diesem Alter tritt der erste Gonadotropin-gipfel auf. Der zweite Gipfel kann mit den Vorbereitungen zum Eintritt der Geschlechtsreife, der in unserem Tiermaterial um den 34. Lebenstag stattfindet, in Übereinstimmung gebracht werden.

WEISZ, J. und M. FERIN (1970) konnten durch Untersuchung des LH - Gehaltes im Serum und in den Hypophysen von unterschiedlich alten präpubertalen Ratten ein gegenläufiges Verhalten nachweisen, und zwar in der Form, daß vor dem 14. Lebenstag im Serum wenig LH, in der Hypophyse dagegen viel LH gefunden wird. Nach dem 14. Lebenstag steigt das LH im Serum rapide an und der LH - Gehalt der Hypophyse nimmt ab. Im prä-maturen Alter zeigt sich ein erneuter Anstieg des hypophysären LH - Gehaltes mit gleichzeitiger Abnahme der Serum - LH - Werte.

Diese Befunde lassen sich gut mit unseren Ergebnissen in Einklang bringen.

Die von uns beim androgenisierten Weibchen nach Eintritt der Geschlechtsreife beobachtete Gonadotropinsekretion könnte dahingehend interpretiert werden, daß durch die Testosteron-Einwirkung der Hypothalamus ähnlich männlich geprägt wird, wie durch

die Hodenhormone während der ersten 3 Lebenstage. Da sich aber die Reaktion des Hypothalamus auf Clomiphengabe deutlich von der des physiologisch differenzierten Männchens unterscheidet, ist der Schluß berechtigt, daß die Wirkung der TP - Injektion am 5. Tag nicht der physiologischen Prägung durch endogene Hormone gleichkommt. Das TP prägt in der gegebenen Dosierung den Hypothalamus also anders, als dies beim gesunden Männchen durch Hormone geschieht.

In dieselbe Richtung weisen Befunde anderer Untersucher, die bei Männchen, denen in der neonatalen Phase Testosteronpropionat injiziert wurde, später Fertilitätsstörungen feststellten (SWANSON and VAN DER WERFF TEN BOSCH, 1964 ; WILSON and WILSON, 1943; JOHNSON et al., 1964 ; DÖRNER, 1972).

Die von uns und anderen Autoren angewandte Injektion von Testosteronpropionat (TP) scheint einen mit der normalen Prägung nicht vergleichbaren Vorgang darzustellen.

Nach Ausschaltung des postpartalen Einflusses der Hoden reagieren die Männchen an den untersuchten Lebenstagen auf die Clm-Gabe weder wie Weibchen noch wie normale Männchen, sondern ihr Reaktionsmuster sieht ähnlich aus wie das der androgenisierten Weibchen.

PFEIFFER (1935, 1936) und HARRIS (1964) konnten beobachten,

daß bei Männchen, die kurz nach der Geburt kastriert wurden, später transplantierte Ovarien zyklische Veränderungen mit Corpus - luteum - Bildung aufwiesen. Das spricht dafür, daß nach Ausschaltung des postpartalen Einflusses der Hoden sich der Hypothalamus des Männchens zu einem Funktionstyp differenziert, der dem des normalen Weibchens entspricht.

Unsere Befunde, die während der präpubertalen Entwicklungsphase erhoben wurden, sprechen dafür, daß die Reifung der hypothalamischen Zentren bis in die prämatüre Phase hinein bei frühkastrierten Männchen anders verläuft, als bei normalen Weibchen oder normalen Männchen..

Beim kastrierten Männchen findet am 15. Tag kein Tief des Gonadotropin-Gehaltes statt. Die Werte halten sich zu den gemessenen Zeitpunkten fast gleich.

Dieser Befund kann möglicherweise dadurch zustande kommen, daß die Veränderung im hypophysären Bereich bei kastrierten Männchen mit einer zeitlichen Verschiebung im Vergleich zu den Normaltieren abläuft, wobei durchaus ein ähnlicher zweigipfliger Verlauf möglich ist. Da wir aber bei allen Tieren nur in vier gleichen, bestimmten Lebensaltern gemessen haben, ist es durchaus möglich, daß bei zeitlicher Verschiebung der Gonadotropin-Schwankungen am 5., 8., 15. und 25. Lebenstag

gleichbleibende Werte gefunden wurden, die aber nicht beweisend dafür sind, daß während der ganzen präpubertalen Phase die Gonadotropinwerte tatsächlich gleich sind. Um das festzustellen, müßte man tägliche Bestimmungen durchführen. Es ist aber auch möglich, daß bereits vor der Geburt die Differenzierung in den männlichen Individuen vorgebahnt wurde, so daß die Kastration keine vollständige Ausschaltung eines Androgeneinflusses auf den Hypothalamus darstellt.

Dadurch wäre auch das unterschiedliche Reaktionsverhalten bei kastrierten Männchen zu erklären.

Der Versuch I hatte ergeben, daß unter physiologischen Bedingungen die Differenzierungsrichtung beim Männchen bis zum 3. Lebenstag festgelegt wird. Schaltete man den Einfluß der Hoden aus, so blieb der Hypothalamus wie beim Weibchen bis zum 9. Lebenstag prägnant.

Das im II. Versuch beobachtete, bei Männchen und Weibchen zeitlich parallel verlaufende hypophysäre Reaktionsmuster auf Clm legt die Vermutung nahe, daß der 8. Tag auch im männlichen Hypothalamus das Ende der Reifungsphase darstellt.

Beim Männchen glauben wir bezüglich des hypothalamischen Sexualzentrums in der neonatalen Reifungsphase zwei verschiedene Mechanismen erkennen zu können: Festlegung der Differen-

zierungsrichtung durch den Einfluß der Hodenhormone während der ersten 3 Lebenstage und danach Reifung der hypothalamischen Sexualzentren, die nach Abschluß der Reifung unprägnant werden, ähnlich wie beim Weibchen bis zum 8. Lebenstag.

VERSUCHSREIHE III: Präpubertale Diagnose von Reifungs-
störungen

Einleitung:

Bei der schwangeren Ratte stellt das Ovar die Hauptquelle für Progesteron dar. Für die Erhaltung der Gravidität ist das Corpus luteum (CL) während der ganzen Schwangerschaftsdauer erforderlich (KROC, R.L. et al., 1958/59; RUBIN, B.L. et al., 1965; ZEINER, F.N., 1943).

Nach Ovariectomie während der Schwangerschaft kommt es zum Abort, wenn nicht durch exogene Zufuhr von Progesteron unter gleichzeitiger Östrogengabe die Schwangerschaft aufrecht erhalten wird (KROC, R.L. et al., 1958/59; ZARROW, M.X., 1961).

Für Progesteron konnte bisher noch kein Einfluß auf die Differenzierung der hypothalamischen Sexualzentren nachgewiesen werden. Aufgrund der Versuche von H. O. NEUMANN et al. (1974) scheint Progesteron eine reifungshemmende Wirkung auf die hypothalamischen Zentren auszuüben, ohne deren Differenzierungsrichtung zu beeinflussen. In hohen Dosen besitzt Progesteron einen antiandrogenen Effekt, der bei gleichzeitiger Gabe die sterilisierende Wirkung von Testosteronpropionat aufhebt (KINCL and MAQUEO, 1965). Für das synthetische Steroid Cyproteronacetat

(1,2 α - Methylen - 6 - chlor - Δ 4,6 - pregnandien - 17 α - ol - 3,20 - dion - 17 α - acetat) wurde ebenfalls eine ausgeprägte antiandrogene Wirkung beschrieben, die auch für therapeutische Zwecke eingesetzt wird. (F. NEUMANN, 1966). Cyproteronacetat ist in der Lage, die Wirkung von exogenem und endogenem Testosteron zu hemmen (V. SCHREIBER et al., 1971). Es handelt sich dabei um " einen kompetitiven Antagonismus " (Verdrängung des Testosterons von den Rezeptoren der Erfolgsorgane) (F. NEUMANN, 1966, 1967) .

Nach F. NEUMANN (1966, 1967) spielt sich der Testosteron-antagonismus auch an den Rezeptoren des Sexualzentrums ab. Die Anwendung des Antiandrogens Cyproteronacetat hat somit ähnliche Auswirkungen auf Struktur und Funktionsweise des Sexualzentrums wie die Ausschaltung der Gonaden.

Gleichzeitig ist Cyproteronacetat ein starkes Gestagen (F. NEUMANN, 1966). Es besteht somit die Möglichkeit, daß sowohl Progesteron als auch Cyproteronacetat, wenn diese Substanzen über längere Zeit im Anschluß an die Geburt gegeben werden, die Sexualreifung stören können.

In dieser Versuchsreihe sollte deswegen untersucht werden, ob sich bei Jungtieren, die mit diesen beiden Substanzen behandelt wurden, vor der Pubertät Folgen einer gestörten Reifung bemerkbar machen.

Versuchsanordnung

Wir stellten dazu sechs Versuchsgruppen mit folgender Versuchsanordnung zusammen:

1.) Schwangere Ratten erhalten während der letzten 5 Tage vor dem Partus täglich 0,25 mg Cyproteronacetat in 0,25 ml Sesamöl gelöst i.m. injiziert.
 - a) Die jungen Männchen aus diesen Würfen erhalten vom 1. Lebenstag an jeden 2. Tag 0,05 mg Cyproteronacetat in 0,05 ml Sesamöl gelöst s.c. injiziert.

Je 10 Tiere erhalten am 5., 8., 15. oder 25. Tag 24 yg Clm. s.c.

Jeweils 24 Std. nach der Clm - Gabe werden die Tiere in Äthernarkose getötet und ihre Hypophysen entnommen. Je 2 Hypophysen werden in ein 18 - 20 Tage altes (ca. 40 g schweres) weibliches Empfängertier transplantiert, an dem nach 8 Tagen die Reaktionen von Uterus, Ovarien und NN auf die Transplantation beurteilt werden.
 - b) Gleicher Versuch wie 1a) mit den jungen Weibchen aus diesen Würfen.
2.) Neugeborene Weibchen von nicht vorbehandelten Muttertieren erhalten 17 Tage lang täglich 0,3 mg Progesteron

in Sesamöl gelöst s.c. injiziert. Jeweils 10 Tiere erhalten am 5., 8., 15. oder 25. Tag 24 yg Clm s.c. 24 Std. nach der Clm - Gabe werden die Tiere in Äthernarkose getötet und ihre Hypophysen entnommen. Je 2 Hypophysen werden in ein 18 - 20 Tage altes (ca. 40 g schweres) weibliches Empfängertier transplantiert, an dem nach 8 Tagen die Reaktionen von Uterus, Ovarien und NN auf die Transplantation beurteilt werden.

Ergebnisse

Die Hypophysen von Männchen, die vor und nach der Geburt unter dem Einfluß von Cyproteronacetat standen, vermochten bei Entnahme am 5., 8. und 15. Tag bei den Empfängertieren das Uteruswachstum nicht signifikant anzuregen. (Tab. 18, 19, 20; Abb. 4).

Die Hypophysen von 25 Tage alten Männchen führten bei den Empfängertieren zu einer geringen, jedoch signifikanten Zunahme des Uterusgewichtes. (Tab. 21; Abb. 4) .

Die Gewichte der Ovarien und NN reagierten nicht auf die Transplantation (Abb. 12), jedoch zeigte die Histologie der Ovarien von Tieren, die Hypophysen von 25 Tage alten Tieren transplantiert bekamen, vermehrt kleine Follikel (Abb. 13) .

Die Hypophysen, die aus 5, 8 und 15 Tage alten, mit Cyproteron-acetat behandelten Weibchen stammten, führten zu einem geringen Wachstum der Uteri in den Empfängertieren. (Tab. 22, 23, 24 ; Abb. 4).

Hypophysen aus 25 Tage alten Weibchen induzierten ein sehr starkes Uteruswachstum, das in diesem Ausmaß bei keinem anderen Versuch beobachtet wurde (Tab. 25 ; Abb. 4).

An den Ovarien der Empfängertiere hinterließ die Transplantation von 5, 8 und 15 Tage alten Hypophysen keine Reaktion. (Tab. 22 bis 24 ; Abb. 5 und Abb. 14).

Die Ovarien der Tiere, die 25 Tage alte Hypophysen transplantiert bekamen, zeigten demgegenüber eine starke Luteinisierung und eine Verdoppelung ihres Gewichts. (Tab. 25 ; Abb. 5 u. Abb. 15).

Die NN - Gewichte zeigten keine Korrelation zu Hypophysentransplantationen (Tab. 22 - 25 ; Abb. 6)

Bei den Tieren, die unter Progesteronbehandlung am 8., 15. und 25. Tag 24 yg Clm erhielten, zeigte der Gonadotropingehalt, bei uns ausgedrückt im Uterusgewicht, am 8. und 15. Tag kaum Schwankungen. Erst 8 Tage nach dem Absetzen von Progesteron trat am 25. Tag ein Anstieg des Gonadotropingehaltes auf. (Tab. 26 - 29; Abb. 4).

Leider haben wir diesen Versuch nicht über den 25. Tag hinaus

weiter verfolgt. Es ist jedoch bekannt, daß Gestagene den Eintritt der Pubertät verhindern können. Progesteron hatte demnach einen reifungshemmenden Einfluß, der die prägungsempfindliche Phase über die physiologische Dauer bis zum 15. Lebenstag ausdehnen konnte. Die reifungshemmende Wirkung war nicht mit einer antiandrogenen Wirkung gekoppelt und trat bei viel geringerer Dosierung auf.

Die Ovarien und NN reagierten bei diesem Versuch auf die Behandlung nicht. Tab. 26 - 29 ; Abb. 5, 6, 16 und 17).

Um die Folgen der Behandlung auf das Zyklusgeschehen kennen zu lernen, wurden in den folgenden Versuchen die Tiere nach der Clm-Gabe nicht getötet, sondern beobachtet. Am 60. Lebenstag wurden den Tieren in Äthernarkose Uterus, Ovarien und NN entnommen, gewogen und histologisch aufgearbeitet.

Versuchsanordnung der Versuche III, 3 - III, 6

- III, 3.) Neugeborene Weibchen von nicht vorbehandelten Muttertieren erhalten täglich 0,3 mg Progesteron in Sesamöl gelöst s.c. bis zum 17. Lebenstag.
- Am 5. Tag wird ihnen 100 yg TP s.c. injiziert.
- Je 10 Tiere erhalten am 8., 15. oder 25. Tag 24 yg Clm s.c.
- Am 60. Lebenstag werden Uterus, Ovarien und NN in Äthernarkose entnommen.
- III, 4.) Neugeborene Weibchen erhalten vom 1. bis zum 17. Lebenstag täglich 0,3 mg Progesteron und am 15. Lebenstag 100 yg TP s.c. injiziert.
- Am 25. Lebenstag wird 24 yg Clm gegeben.
- Auch diesen Tieren wird nach 60 Tagen Uterus, Ovarien und NN entnommen, gewogen und histologisch aufgearbeitet.
- III, 5.) Neugeborene Weibchen erhalten 17 Tage lang 0,3 mg Progesteron in Sesamöl gelöst s.c., jedoch kein Clm.
- Am 60. Lebenstag werden Uterus, Ovarien und NN entnommen.
- III, 6.) Neugeborene Weibchen erhalten 17 Tage lang täglich 0,3 mg Progesteron in Sesamöl gelöst s.c. und am 15. Tag 100 yg

TP s.c. injiziert.

Clm wird nicht gegeben.

Am 60. Lebenstag werden Uterus, Ovarien und NN entnommen, gewogen und histologisch aufgearbeitet.

Ergebnisse und deren Besprechung

Nach täglicher Verabreichung von 300 yg Progesteron und 100 yg TP am 15. Tag wurden $\frac{2}{3}$ der Tiere steril (Tab. 33; Abb. 7). Progesteron allein hatte keine sterilisierende Wirkung. (Tab. 34; Abb. 7).

Wurde TP am 5. Tag bei gleicher Progesteron-Behandlung injiziert, waren alle Tiere steril und zeigten ein Androgenisierungssyndrom ("EAS", BARRACLOUGH, 1961), ausgedrückt in kleinen Ovarien, fehlenden Corpora lutea, großem Uterus und persistierender Vaginalverhornung. (Tab. 30, 31, 32 ; Abb. 9).

Dies ist darauf zurückzuführen, daß in diesem Alter der Hypothalamus noch physiologisch empfindlich ist und das Progesteron in dieser Dosierung keine protektive Wirkung ausüben kann.

ALLGEMEINE DISKUSSION

Die Frage, bis zu welchem Lebenstag sich der männliche Hypothalamus unter dem Einfluß der Hoden differenziert, wurde mehrfach untersucht. Nach PFEIFFER (1935, 1936), YAZAKI (1959) und FLERKØ (1968) spielt sich die Differenzierung innerhalb der ersten 3 Lebenstage ab, während HARRIS (1964) nur die ersten zwei Lebenstage als Differenzierungsphase ansieht.

Während bekannt ist, daß der Hypothalamus des Rattenweibchens bis zum 8. Lebenstag empfindlich bleibt, ist bisher nicht geklärt, bis zu welchem Alter der männliche Hypothalamus für Testosteron prägungsempfindlich bleibt.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß der männliche Hypothalamus unter physiologischen Bedingungen bis zum 3. Lebenstag geprägt wird und, ähnlich dem weiblichen Hypothalamus, bis zum 7. Lebenstag für 50 yg TP prägungsempfindlich bleibt.

So war bei uns am 8. und 9. Lebenstag mit 50 yg TP keine sichere Prägung mehr zu erzielen, während am 7. Lebenstag noch eine einzige Dosis von 50 yg TP genügte, um den Hypothalamus des kastrierten Männchens zu einer Ausdifferenzierung zum azyklischen männlichen Typ zu lenken.

Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese, daß der männliche und

der weibliche Hypothalamus zur Zeit der Geburt noch die gleichen Entwicklungspotenzen besitzt. Da kein grundsätzlicher, genetisch bedingter Unterschied zwischen den gonadenregulierenden hypothalamischen Strukturen zwischen Männchen und Weibchen zu bestehen scheint, glauben wir uns zu einem Vergleich der Reaktionsmuster bei beiden Geschlechtern, auch bei gestörter Differenzierung und Reifung, berechtigt.

Aus älteren Versuchen (PFEIFFER; 1935; 1936) ist bekannt, daß frühkastrierte Rattenmännchen nach Eintritt der Geschlechtsreife wie normale Weibchen reagieren. Unsere Versuche zeigen jedoch, daß vor der Pubertät die frühkastrierten Männchen nicht wie normale Weibchen reagieren. In den untersuchten verschiedenen Lebensaltern reichern die Männchen nach Clm - Gabe in der Hypophyse geringere Gonadotropinmengen an und die Reaktion schwankt nicht so deutlich wie bei dem normalen Weibchen in Abhängigkeit von den entsprechenden Lebensaltern.

Umgekehrt erlauben zahlreiche frühere Untersuchungen die Annahme, daß das androgenisierte Weibchen nach Eintritt der Geschlechtsreife in seiner Gonadenregulation dem normal entwickelten Männchen gleicht. Unsere Versuche jedoch zeigen vor der Pubertät einen deutlichen Unterschied zwischen androgenisierten Weibchen und sich normal entwickelnden Männchen. Die

androgenisierten Rattenweibchen zeigten in den vier untersuchten verschiedenen Lebensaltern nach Clm - Gabe eine höhere Gonadotropin-Einlagerung als die Männchen. Die beim normalen Weibchen vorhandenen deutlichen, altersabhängig unterschiedlichen Reaktionen sind bei den androgenisierten Weibchen nicht so ausgeprägt. Die altersabhängigen Schwankungen sind jedoch deutlicher wie beim normalen Männchen.

Aus der Tatsache, daß sich beim androgenisierten Weibchen die Reaktion des Hypothalamus auf Clomiphengabe deutlich von der des physiologisch differenzierten Männchens unterscheidet, kann der Schluß gezogen werden, daß die Wirkung der TP - Injektion am 5. Lebenstag nicht der physiologischen Prägung durch endogene Hormone gleichkommt.

Die Befunde anderer Untersucher, die bei Männchen, denen in der neonatalen Phase TP injiziert wurde, später Fertilitätsstörungen feststellten, weisen in dieselbe Richtung (SWANSON and VAN DER WERFF TEN BOSCH, 1965; WILSON and WILSON, 1943; JOHNSON et al., 1964; DÖRNER, 1972) .

Frühkastrierte Männchen reagieren an den untersuchten Lebens- tagen auf die Clm - Gaben weder wie Weibchen noch wie normale Männchen, sondern ähnlich wie androgenisierte Weibchen. Als Ursache dafür könnte auch vermutet werden, daß bereits vor

der Geburt die Differenzierung so weit vorgebahnt ist, daß die Kastration keine vollständige Ausschaltung eines Androgeneinflusses auf den Hypothalamus darstellt.

Es ist bekannt, daß Progesteron eine reifungshemmende Wirkung auf die hypothalamischen Zentren ausübt, ohne deren Differenzierungsrichtung zu beeinflussen. (H. O. NEUMANN et al., 1974). Ferner besitzt Progesteron, in hohen Dosen gegeben, einen antiandrogenen Effekt, der bei gleichzeitiger Gabe die sterilisierende Wirkung von TP aufheben kann (KINCL and MAQUEO, 1965).

Ebenfalls eine ausgeprägte antiandrogene und gestagene Wirkung hat Cyproteronacetat (F. NEUMANN, 1966).

Aus unseren Versuchen ergab sich, daß Progesteron einen reifungshemmenden Einfluß hat, der die prägungsempfindliche Phase über die physiologische Dauer bis zum 15. Lebenstag ausdehnen konnte.

Nach täglicher Gabe von 0,3 mg Progesteron bis zum 17. Lebenstag konnte mit 50 yg TP bei 2/3 der Tiere ein spätes Androgenisierungssyndrom - Delayed Anovulation Syndrome - erzeugt werden. Jedoch war damit keine antiandrogene Wirkung verbunden, da während der Progesteronapplikation die bekannte sterilisierende Wirkung von 50 yg TP am 5. Lebenstag nicht

unterdrückt wurde.

Allein hatte Progesteron keine sterilisierende Wirkung. Wir glauben deshalb bei mit Progesteron behandelten Tieren Störungen der zeitlichen Reifungsvorgänge untersuchen zu können.

Die Cyproteronacetatbehandlung kann als reifungshemmende Gestagengabe mit zusätzlichem Kastrationseffekt beim Männchen angesehen werden.

Der Clomiphen - Test während und 8 Tage nach Absetzen von Progesteron und Cyproteronacetat (Cypr.) zeigte bei beiden Substanzen eine ähnliche Reaktion, mit Anstieg der Gonadotropingehalte am 25. Lebenstag. Der hypophysäre Gonadotropinanstieg nach Cypr. war dabei ungleich höher als bei Progesteron.

Am auffälligsten war jedoch die unterschiedliche Reaktion zwischen Männchen und Weibchen nach Cypr. - Gaben.

Die antiandrogene Wirkung setzte bei beiden Geschlechtern 5 Tage vor der Geburt ein, indem den schwangeren Ratten 5 Tage vor dem Partus Cypr. verabreicht wurde. Der Einfluß von Androgenen mußte deswegen in beiden Geschlechtern gleichermaßen unterdrückt worden sein. Ausgehend von der am Anfang erwähnten Vorstellung, daß die neuralen Zentren unab-

hängig vom chromosomalen Geschlecht gleiche Entwicklungspotenzen besitzen, hätte man bei beiden Geschlechtern in dieser Versuchsanordnung gleiche Reaktionen erwarten können.

Unsere von dieser Vorstellung abweichenden Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß bei der geschlechtsspezifischen Prugung auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Betrachtet man die Ergebnisse aller durchgeführten Versuche, so kann man zu folgender abschließender Betrachtung kommen:

Rattenmännchen differenzieren sich bei Anwesenheit von Hoden innerhalb der ersten 3 Lebenstage. Auch beim Männchen besteht während der Reifungsphase eine prugungsempfindliche Zeit, die, ähnlich wie beim Weibchen, bis zum 8. Lebenstag reicht.

Frühkastrierte Männchen verhalten sich nicht wie Weibchen, wobei eine prinatale Differenzierungsanbahnung eine Rolle spielen kann. Der Unterschied könnte aber auch durch einen ovariellen Einfluß bedingt sein, da in den Weibchen im Gegensatz zu den frühkastrierten Männchen die Gonaden erhalten blieben. Androgenisierte Weibchen sind in ihrem Verhaltensmuster von physiologisch geprugten Männchen verschieden. Die exogene TP - Wirkung ist nicht der endogenen Hormoneinwirkung vergleichbar. Das Verhalten der mit Progesteron und Cypr. be-

handelten Tiere läßt vermuten, daß bei der geschlechtsspezifischen Prägung auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Unsere Arbeit gibt erste Hinweise, daß es möglich ist, bereits vor der Pubertät Störungen der Differenzierung und Reifung festzustellen. Es erscheint uns deshalb lohnenswert, auf der Basis unserer Versuche einen derartigen Test zu entwickeln.

ZUSAMMENFASSUNG

Androgenwirksame Sexualsteroidoide werden heute in zunehmenden Maße zur Antikonception oder zur Behandlung von Zyklusstörungen therapeutisch verabreicht. Es kommt dabei nicht selten vor, daß Schwangerschaften auftreten und die frühe fetale Entwicklung unter dem Einfluß dieser Hormone abläuft. Es wäre deshalb klinisch bedeutsam, einen Test zur Verfügung zu haben, der es ermöglicht, bereits vor Eintritt der Geschlechtsreife Störungen der Sexualzentren zu diagnostizieren. Um eventuelle erste Anhaltspunkte für die Möglichkeiten eines derartigen Tests zu erhalten, wurde die vorliegende Arbeit durchgeführt.

Von 3 Fragekomplexen her sollte die Aufgabe bearbeitet werden:

- 1.) Macht auch das Männchen eine gleichlange prägungsempfindliche Reifungsphase durch wie das Weibchen?
- 2.) Gibt es eine Möglichkeit, die Differenzierungszustände bereits vor der Pubertät zu unterscheiden und ihre durch gegengeschlechtliche Prägungseinflüsse entstandene Störungen aufzudecken?

3.) Besteht die Möglichkeit zur präpubertalen Diagnose einer Störung der Reifungsphase?

Die Ergebnisse der Versuche zeigen, daß der Hypothalamus des Männchens bis zum 2. - 3. Lebenstag noch nicht männlich geprägt ist, so daß er sich durch Entfernung der Hoden zum weiblichen Typ differenziert.

Der männliche Hypothalamus bleibt wie der des Weibchens bis zum 7. Lebenstag gegenüber Testosteronpropionat (TP) empfindlich. 50 yg TP sind noch am 7. Lebenstag in der Lage, den Hypothalamus des kastrierten Männchens zu einer Ausdifferenzierung zum azyklischen männlichen Typ zu lenken.

Die Ergebnisse stützen die Hypothese, daß der männliche und der weibliche Hypothalamus zur Zeit der Geburt noch die gleichen Entwicklungspotenzen besitzt. Da kein grundsätzlicher, genetisch bedingter Unterschied zwischen den gonadenregulierenden hypothalamischen Strukturen zwischen Männchen und Weibchen zu bestehen scheint, glauben wir uns zu einem Vergleich der Reaktionsmuster bei beiden Geschlechtern, auch bei gestörter Differenzierung und Reifung berechtigt.

Vor der Pubertät besteht ein deutlicher Unterschied zwischen androgenisierten Weibchen und sich normal entwickelnden

den Männchen. Androgenisierte Weibchen zeigen nach Clm-Gabe eine höhere Gonadotropineinlagerung als die Männchen. Frühkastrierte Männchen reagieren auf Clomiphen-Gaben weder wie Weibchen noch wie normale Männchen, sondern ähnlich wie androgenisierte Weibchen.

Progesteron hat einen reifungshemmenden Einfluß, der die prägungsempfindliche Phase über die physiologische Dauer bis zum 15. Lebenstag ausdehnen kann. Allein hat Progesteron keine sterilisierende Wirkung. Die Verabreichung von Cyproteronacetat kann als reifungshemmende Gestagengabe mit zusätzlichem Kastrationseffekt beim Männchen angesehen werden.

Das Verhalten der mit Progesteron und Cyproteronacetat behandelten Tiere läßt vermuten, daß bei der geschlechtsspezifischen Prägung auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen erste Möglichkeiten, bereits vor der Pubertät Störungen der Differenzierung und Reifung feststellen zu können.

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

GEW. DER TIERE/ G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER N N /MG
6 2 , 7	3 2 , 0	2 3 , 0	2 0 , 0
6 9 , 5	2 7 , 0	2 3 , 5	2 2 , 0
6 0 , 5	2 8 , 5	2 4 , 0	1 9 , 5
5 6 , 5	2 6 , 5	2 2 , 5	1 6 , 0
6 3 , 0	2 9 , 5	2 3 , 5	1 8 , 0

Tab. 1 : Kontrolltiere, 25 Tage alt, nicht vorbehandelt

Durchschnitt Körpergewicht : 62,4 g
 " Uterusgewicht : 28,7 mg
 " Ovariengewicht : 23,3 mg
 " NN - Gewicht : 19,1 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,4617 mg
 Ovariengewicht / g KG: 0,3748 mg
 NN - Gewicht / g KG: 0,2977 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS / MG	GEW. DER OVARIEN / MG	GEW. DER NN / MG
75,0	28,0	30,0	22,5
75,5	28,0	30,0	22,5
76,5	29,0	32,5	22,0
86,0	34,5	34,0	22,0

Tab. 2 : Versuch II, 1 : Unbehandelte Weibchen erhalten am 5. Tag

24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 78,25 g

" Uterusgewicht : 29,875 mg

" Ovariengewicht : 31,625 mg

" NN - Gewicht : 22,25 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,3811 mg

Ovariengewicht / g KG : 0,4043 mg

NN - Gewicht / g KG : 0,2853 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS / MG	GEW. DER OVARIIEN / MG	GEW. DER NN / MG
84,5	50,0	30,5	16,5
78,0	49,0	30,5	17,0
76,5	47,5	29,0	16,5
75,0	46,0	29,5	17,0

Tab. 3 : Versuch II, 1 : Unbehandelte Weibchen erhalten am 8. Tag

24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	78,5 g
" Uterusgewicht :	47,625 mg
" Ovariengewicht:	29,875 mg
" NN - Gewicht :	16,75 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,6135 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3810 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2138 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER N N /MG
8 1. 0	2 9. 5	3 1, 5	2 2, 0
7 9, 5	2 8, 5	2 9, 5	2 2, 5
7 6. 0	2 9, 5	3 0. 0	2 2, 0
7 7, 5	2 9. 0	2 9, 5	2 1, 5

Tab. 4 : Versuch II, 1 : Unbehandelte Weibchen erhalten am 15. Tag

24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	78,5 g
" Uterusgewicht :	29,125 mg
" Ovariengewicht:	30,125 mg
" NN - Gewicht :	22,0 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,3712 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3838 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2803 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS / MG	GEW. DER OVARIEN / MG	GEW. DER NN / G
86,0	49,5	30,5	16,0
79,5	53,0	30,0	16,5
74,0	43,5	30,0	18,0
74,5	44,0	30,0	17,5

Tab. 5 : Versuch II, 1 : Unbehandelte Weibchen erhalten am 25. Tag
24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	78,5 g
" Uterusgewicht :	47,5 mg
" Ovariengewicht:	30,125 mg
" NN - Gewicht	17,0 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,6051 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3850 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2179 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN / MG
48,5	27,0	15,5	15,5
50,3	29,0	17,0	15,5
60,2	26,5	16,0	15,5
52,5	28,3	16,5	15,5

Tab. 6 : Versuch II, 2 : Infantile Männchen, am 5. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	52,81 g
" Uterusgewicht :	30,49 mg
" Ovariengewicht :	16,16 mg
" NN - Gewicht :	15,1 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,5281 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3049 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2951 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER N N /MG
68,2	44,0	19,5	15,5
67,6	39,0	15,5	11,0
62,5	34,5	14,0	13,5
60,0	34,0	16,0	12,0
86,0	47,5	21,0	15,5

Tab. 7 : Versuch II, 2 : Infantile Männchen, am 8. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht	:	64,86 g
" Uterusgewicht	:	39,8 mg
" Ovariengewicht	:	17,2 mg
" NN - Gewicht	:	13,5 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht	/ g KG :	0,5786 mg
Ovariengewicht	/ g KG :	0,2500 mg
NN - Gewicht	/ g KG :	0,1972 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIIEN/MG	GEW. DER NN /MG
90,3	42,5	37,0	18,0
74,7	35,0	28,0	14,0
77,5	28,0	26,0	18,0
72,0	31,0	26,0	18,0
67,3	30,5	29,0	15,0
72,3	30,0	24,0	14,0
75,6	27,5	29,0	17,0
76,0	29,5	27,0	15,0
74,9	35,0	32,5	15,0
72,3	27,5	23,0	18,0

Tab. 8 : Versuch II, 2 : Infantile Männchen, am 15. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	75,29 g
" Uterusgewicht :	30,65 mg
Ovariengewicht :	28,15 mg
NN - Gewicht :	16,2 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen:

Uterusgewicht / g KG :	0,4198 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3734 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2156 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS / MG	GEW. DER OVARIEN / MG	GEW. DER N N / MG
7 1 . 3	3 5 . 8	2 4 . 5	1 5 . 0
7 4 . 0	3 6 . 3	2 4 . 8	1 5 . 5
6 9 . 8	3 5 . 0	2 3 . 5	1 4 . 5
7 0 . 5	3 5 . 3	2 4 . 0	1 6 . 0
7 2 . 5	3 6 . 0	2 4 . 3	1 6 . 0

Tab. 9 : Versuch II, 2 : Infantile Männchen, am 25. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 71,62 g
 " Uterusgewicht : 35,68 mg
 " Ovariengewicht : 24,02 mg
 " NN - Gewicht : 15,4 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht /g KG : 0,4982 mg
 Ovariengewicht /g KG : 0,3382 mg
 NN - Gewicht /g KG : 0,2150 mg

GEW.DER TIERE / G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIIEN/MG	GEW.DER NN / MG
77,4	37,0	30,0	18,0
81,3	46,0	33,5	18,0
73,1	38,0	36,5	15,0
75,4	38,0	33,0	15,0
78,6	38,5	30,5	17,5

Tab. 10: Versuch II, 3 : Weibchen erhalten am 5. Lebenstag 100 yg Testo.,
am 5. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 76,80 g
 " Uterusgewicht : 39,75 mg
 " Ovariengewicht : 33,25 mg
 " NN - Gewicht : 16,5 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,5114 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,4249 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2161 mg

GEW.DER TIERE / G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIIEN/MG	GEW.DER NN / MG
6 1 , 0	2 5 , 0	2 4 , 0	1 3 , 0
5 9 , 4	2 6 , 0	2 6 , 0	1 3 , 0
5 9 , 3	2 5 , 0	2 4 , 7	1 2 , 5
5 7 , 5	2 4 , 0	2 4 , 5	1 2 , 2

Tab. 11: Versuch II, 3 : Weibchen erhalten am 5. Tag 100 yg Testo.
und am 8. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 59,3 g
 " Uterusgewicht : 25,0 mg
 " Ovariengewicht : 24,73 mg
 " NN - Gewicht : 12,66 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,4216 mg
 Ovariengewicht / g Kg : 0,4184 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2137 mg

GEW.DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW.DER NN / MG
7 7 , 0	3 1 , 0	3 3 , 5	1 8 , 5
7 9 , 0	3 3 , 8	3 3 , 5	1 9 , 0
7 3 , 5	2 7 , 0	3 4 , 0	1 8 , 5 ^a
7 4 , 0	2 8 , 6	3 3 , 5	1 9 , 0
7 6 , 5	3 0 , 0	3 1 , 0	1 9 , 0

Tab. 12: Versuch II, 3 : Weibchen erhalten am 5. Tag 100 yg Testo.
und am 15. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 75,2 g
 " Uterusgewicht : 30,8 mg
 " Ovariengewicht : 33,1 mg
 " NN - Gewicht : 18,8 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG 0,3952 mg
 Ovariengewicht / g KG 0,4359 mg
 NN - Gewicht / g KG 0,2475 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN / MG
7 4 , 3	3 4 , 8	3 5 , 5	1 7 , 0
6 8 , 5	3 2 , 1	3 0 , 0	1 6 , 0
7 2 , 0	3 3 , 7	3 5 , 0	1 6 , 5
7 1 , 1	3 3 , 3	3 3 , 5	1 6 , 0
7 0 , 2	3 3 , 0	3 1 , 5	1 6 , 0

Tab. 13 : Versuch II, 3 : Weibchen erhalten am 5. Tag 100 yg Testo.

und am 25. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 71.22 g

" Uterusgewicht : 33,38 mg

" Ovariengewicht : 33,1 mg

" NN - Gewicht : 16,3 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,4687 mg

Ovariengewicht / g KG : 0,4643 mg

NN - Gewicht / g KG : 0,2289 mg

GEW.DER TIERE / G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIEN/MG	GEW.DER NN / MG
6 9, 7	3 6, 0	2 8, 5	1 7, 0
8 3, 4	3 6, 0	2 9, 5	1 8, 0
6 1, 4	3 2, 0	2 5, 0	1 7, 0
7 1, 3	3 4, 0	2 6, 0	1 6, 0
7 2, 1	3 5, 0	2 7, 0	1 6, 5
6 5, 0	3 3, 5	2 6, 0	1 7, 0

Tab. 14 : Versuch II, 4 : Am 1. Lebenstag kastrierte Männchen erhalten am 5. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 71,45 g

" Uterusgewicht : 34,5 mg

" Ovariengewicht : 27,25 mg

" NN - Gewicht : 17,0 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,490 mg

Ovariengewicht / g KG : 0,3848 mg

NN - Gewicht / g KG : 0,2418 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN / MG
89,0	46,6	33,0	20,0
87,3	42,0	28,0	16,0
88,0	49,0	30,0	18,5
90,0	49,0	33,5	19,5
88,1	49,5	30,3	18,0

Tab. 15 : Versuch II, 4 : Am 1. Lebenstag kastrierte Männchen erhalten am 8. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	88,1 g
" Uterusgewicht :	46,6 mg
" Ovariengewicht :	30,33 mg
" NN - Gewicht :	18,16 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen:

Uterusgewicht / g KG :	0,5215 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3497 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2078 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN / MG
7 1, 6	2 5, 0	2 3, 0	1 4, 0
6 2, 8	3 3, 5	2 5, 5	1 5, 5
7 2, 0	3 5, 0	2 6, 0	1 7, 5
6 9, 0	3 1, 2	2 5, 0	1 5, 7

Tab. 16 : Versuch II, 4 : Am 1. Lebenstag kastrierte Männchen erhalten am 15. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	68,81 g
" Uterusgewicht :	31,16 mg
" Ovariengewicht :	24,83 mg
" NN - Gewicht :	15,66 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,4551 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3626 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2281 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER N N /MG
8 1, 0	2 9, 5	3 1, 5	2 2, 0
7 9, 5	2 8, 5	2 9, 5	2 2, 5
7 6, 0	2 9, 5	3 0, 0	2 2, 0
7 7, 5	2 9, 0	2 9, 5	2 1, 5

Tab. 17 : Versuch II, 4 : Am 1. Lebenstag kastrierte Männchen erhalten am 25. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	79,9 g
" Uterusgewicht :	45,8 mg
" Ovariengewicht :	30,2 mg
" NN - Gewicht :	17,5 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,5730 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3778 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2178 mg

GEW.DER TIERE/G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIEN/MG	GEW.DER NN/G
6 5, 5	2 4, 5	2 1, 0	1 7, 0
6 7, 0	2 6, 0	2 2, 5	1 7, 5
6 4, 5	2 4, 0	1 9, 5	1 6, 0
6 9, 5	2 6, 5	2 3, 5	1 6, 5
6 6, 0	2 4, 0	2 2, 0	1 7, 5

Tab. 18 : Versuch III, 1a : Männchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,
am 5. Tag 24 yg Clm s. c.

Durchschnitt Körpergewicht : 66,5 g
 " Uterusgewicht : 25,0 mg
 " Ovariengewicht : 21,7 mg
 " NN - Gewicht : 16,9 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen:

Uterusgewicht / g KG : 0,3758 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,3260 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2542 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS / MG	GEW. DER OVARIEN / MG	GEW. DER NN / G
6 2 , 7	2 4 , 0	2 4 , 0	1 8 , 5
5 7 , 7	2 1 , 5	2 1 , 5	1 6 , 0
6 1 , 2	2 4 , 0	1 9 , 0	1 5 , 0
6 2 , 3	2 4 , 5	2 2 , 5	1 6 , 0
6 4 , 0	2 9 , 0	2 4 , 0	1 9 , 5

Tab. 19 : Versuch III, Ia : Männchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,
am 8. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	61,58 g
" Uterusgewicht :	24,6 mg
" Ovariengewicht:	22,2 mg
" NN - Gewicht :	17,0 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,3989 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3604 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2757 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIIEN/MG	GEW. DER NN/MG
92,0	47,5	32,0	22,0
86,5	40,0	29,5	26,0
91,0	46,0	34,0	26,0
87,0	39,5	29,0	23,0

Tab. 20 : Versuch III, 1a : Männchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,
am 15. Tag 24 yg Clm s. c.

Durchschnitt Körpergewicht : 89,125 g
 " Uterusgewicht : 43,25 mg
 " Ovariengewicht : 31,125 mg
 " NN - Gewicht : 24,25 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,4845 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,3489 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2724 mg

GEW.DER TIERE / G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIIEN/MG	GEW.DER N N/MG
9 6, 0	5 1, 0	3 7, 0	2 2, 5
8 2, 2	5 5, 5	3 4, 0	2 3, 0
8 6, 5	3 6, 0	3 6, 0	2 2, 5
8 6, 5	5 8, 5	4 1, 0	2 3, 0
8 2, 0	5 5, 0	3 4, 0	2 2, 5

Tab. 21 : Versuch III, 1a : Männchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,
am 25. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 86,6 g
" Uterusgewicht : 51,2 mg
" Ovariengewicht : 36,4 mg
" NN - Gewicht : 22,7 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,5942 mg
Ovariengewicht / g KG : 0,4209 mg
NN - Gewicht / g KG : 0,2630 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS / MG	GEW. DER OVARIEN / MG	GEW. DER NN / MG
7 0 , 7	3 9 , 0	3 0 . 0	1 6 . 0
6 8 , 7	3 7 , 0	2 7 . 5	1 5 . 0
6 4 , 3	3 5 , 0	2 6 , 5	1 5 . 5
6 8 . 0	3 7 . 0	2 7 . 0	1 5 . 5

Tab. 22 : Versuch III, 1b: Weibchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,
am 5. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 67,925 g
 " Uterusgewicht : 37,0 mg
 " Ovariengewicht : 27,75 mg
 " NN - Gewicht : 15,5 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,5446 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,4084 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2284 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DER OVARIEN / MG	GEW. DES UTERUS / MG	GEW. DER N N / MG
6 9 . 7	2 9 , 0	3 6 . 0	1 6 . 0
6 7 . 7	2 6 , 5	3 6 , 0	1 5 , 5
6 3 . 3	2 5 . 5	3 4 , 0	1 5 , 0
6 7 , 0	2 6 , 0	3 6 , 0	1 5 . 5

Tab. 23 : Versuch III, 1b : Weibchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,
am 8. Tag 24 yg Clm s. c.

Durchschnitt Körpergewicht	:	66,925 g
" Uterusgewicht	:	36,0 mg
" Ovariengewicht	:	26,75 mg
" NN - Gewicht	:	15,5 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG	:	0,5378 mg
Ovariengewicht / g KG	:	0,3116 mg
NN - Gewicht / g KG	:	0,2317 mg

GEW. DER TIERE/G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN/MG
81,0	45,0	30,0	19,0
78,4	46,5	26,5	16,0
75,0	43,5	25,5	16,0
85,0	54,0	32,0	20,0
81,5	45,0	30,5	19,0

Tab. 24 : Versuch III, 1b : Weibchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,

am 15. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	80,2 g
" Uterusgewicht :	46,8 mg
" Ovariengewicht :	28,9 mg
" NN - Gewicht :	18,0 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	0,5832 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3598 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2240 mg

GEW. DER TIERE/G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN / MG
7 6, 7	8 7, 0	7 5, 5	1 4, 0
6 7, 0	6 8, 0	5 7, 5	1 4, 0
7 4, 5	5 8, 5	5 1, 5	1 5, 0
6 8, 3	5 1, 5	4 2, 0	1 3, 5
6 7, 0	6 8, 5	5 8, 0	1 4, 0

Tab. 25 : Versuch III, 1b : Weibchen, jeden 2. Tag 0,05 mg Cypr.,
am 25. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 70,7 g
 " Uterusgewicht : 66,7 mg
 " Ovariengewicht : 56,9 mg
 " NN - Gewicht : 14,1 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,9421 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,8028 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,1998 mg

GEW.DER TIERE / G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIEN/MG	GEW.DER N N/MG
9 5 , 0	4 7 , 5	4 2 , 0	1 6 . 0
9 2 . 5	3 7 , 5	3 6 , 5	2 1 , 0
9 5 , 5	3 8 , 5	3 5 , 5	2 1 , 0
9 3 . 5	3 8 , 0	3 6 , 0	2 0 . 5

Tab. 26 : Versuch III, 2 : Nicht vorbehandelte Weibchen, tägl. 0,3 mg

Progesteron, am 5. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 94,125 g

" Uterusgewicht : 40,375 mg

" Ovariengewicht: 37,5 mg

" NN - Gewicht : 19,625 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,4287 mg

Ovariengewicht / g KG : 0,3564 mg

NN - Gewicht / g KG : 0,2068 mg

GEW. DER TIERE/ G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN/MG
7 8, 0	4 7, 5	2 9, 5	1 8, 0
6 5, 5	3 1, 0	3 2, 5	1 4, 0
7 7, 5	4 5, 0	2 8, 0	1 8, 0
7 1, 2	2 8, 0	2 7, 0	1 6, 0
7 3, 1	2 9, 0	2 8, 0	1 6, 0

Tab. 27 : Versuch III, 2 : Nicht vorbehandelte Weibchen, tägl.

0,3 mg Progesteron, am 8. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 69,1 g

" Uterusgewicht : 36,1 mg

" Ovariengewicht : 29,0 mg

" NN - Gewicht : 16,4 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,4965 mg

Ovariengewicht / g KG : 0,3995 mg

NN - Gewicht / g KG : 0,2240 mg

GEW.DER TIERE /G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIEN/MG	GEW.DER NN / MG
6 7 , 0	3 6 , 5	2 3 , 5	1 6 . 0
6 9 . 7	3 7 . 5	2 5 , 5	1 6 . 0 *
7 1 , 3	4 1 , 0	2 9 . 0	1 6 . 0
6 7 . 5	3 6 . 5	2 3 . 5	1 6 . 0
6 9 . 0	3 7 , 0	2 5 , 5	1 6 . 0

Tab. 28 : Versuch III, 2: Nicht vorbehandelte Weibchen tägl. 0,3 mg

Progesteron, am 15. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 68,9 g

" Uterusgewicht : 37,7 mg

" Ovariengewicht : 25,4 mg

" NN - Gewicht : 16,0 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 0,5469 mg

Ovariengewicht / g KG : 0,3682 mg

NN - Gewicht / g KG : 0,2323 mg

GEW.DER TIERE/G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIEN/MG	GEW.DER N N/MG
9 3, 5	5 7, 0	3 5, 0	1 6, 0
9 3, 0	4 9, 5	3 5, 5	1 9, 5
9 5, 5	5 5, 5	2 9, 5	2 0, 0
9 5, 8	6 1, 0	2 7, 5	2 0, 0
9 5, 5	5 8, 5	2 8, 0	2 0, 0

Tab. 29 : Versuch III, 2 : Nicht vorbehandelte Weibchen tägl. 0,3 mg

Progesteron, am 25. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	94,66 g
" Uterusgewicht :	56,3 mg
" Ovariengewicht:	31,1 mg
" NN - Gewicht :	19,1 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen:

Uterusgewicht / g KG	:	0,5944 mg
Ovariengewicht / g KG	:	0,3290 mg
NN - Gewicht / g KG	:	0,2016 mg

GEW.DER TIERE/G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIEN/MG	GEW.DER NN/MG
156,0	204,5	44,5	38,5
141,0	244,0	48,0	31,5
154,5	249,0	46,5	30,0
126,0	151,5	30,5	29,0
142,0	235,0	44,5	30,0

Tab. 30 : Versuch III, 3 : Weibchen, tägl. 0,3 mg Progesteron, am
5. Tag 100 y Testo., am 8.Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 143,9 g
 " Uterusgewicht : 216,8 mg
 " Ovariengewicht: 42,8 mg
 " NN - Gewicht : 31,8 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 1,5020 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,2964 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2068 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER N N / MG
154,5	189,0	41,5	38,0
161,0	250,0	48,5	40,0
148,5	207,0	49,0	44,0
160,0	213,5	47,0	38,0
152,0	185,5	42,0	37,0

Tab. 31 : Versuch III,3 : Weibchen, tägl. 0,3 mg Progesteron, am

5. Tag 100 y Testo., am 15. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 155,2 g

" Uterusgewicht : 209,0 mg

" Ovariengewicht: 45,6 mg

" NN - Gewicht : 39,4 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 1,3449 mg

Ovariengewicht / g KG : 0,2939 mg

NN - Gewicht / g KG : 0,2543 mg

GEW. DER TIERE/G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN / MG
1 6 0 , 0	2 4 1 , 5	5 0 , 0	4 5 , 0
1 5 2 , 0	1 5 0 , 0	4 2 , 0	3 5 , 0
1 6 2 , 0	2 4 0 , 5	5 5 , 5	4 1 , 0
1 8 0 , 0	2 4 5 , 0	5 4 , 5	4 2 , 0
1 3 8 , 0	2 4 0 , 0	5 2 , 0	4 1 , 0

Tab. 32 : Versuch III,3: Weibchen, tägl. 0,3 mg Progesteron, am 5. Tag
100 y Testo., am 25. Tag 24 yg Clm s.c.

Durchschnitt Körpergewicht : 158,4 g
 " Uterusgewicht : 223,4 mg
 " Ovariengewicht : 50,8 mg
 " NN - Gewicht : 40,8 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 1,4062 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,3202 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2573 mg

GEW.DER TIERE/G	GEW.DES UTERUS/MG	GEW.DER OVARIEN/MG	GEW.DER NN/MG
1 6 3, 5	1 9 8, 0	7 0, 0	4 7, 0
1 5 9, 0	3 9 0, 0	1 0 8, 0	5 4, 0
1 5 7, 0	2 8 0, 0	7 4, 0	4 4, 0
1 6 3, 0	2 5 5, 0	7 5, 5	4 2, 4
1 5 7, 0	2 7 5, 5	7 5, 0	4 3, 6

Tab. 33 : Versuch III,4 : Weibchen, tägl. 0,3 mg Progesteron, am
15. Tag 100 y Testo., am 25. Tag 24 yg Clm
s.c.

Durchschnitt Körpergewicht :	160,0 g
" Uterusgewicht :	279,7 mg
" Ovariengewicht :	80,5 mg
" NN - Gewicht :	46,2 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	1,7523 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,5036 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2888 mg

GEW. DER TIERE / G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN/MG
2 6 1, 0	3 5 0, 0	1 1 5, 5	7 3, 0
2 3 6, 0	3 0 0, 0	7 7, 5	6 3, 0
2 3 0, 0	3 0 0, 0	9 3, 5	5 3, 0*
2 4 9, 0	3 4 0, 0	1 1 4, 5	7 3, 0
2 2 7, 0	3 0 0, 0	7 8, 5	6 2, 0
2 3 5, 0	3 0 0, 0	7 7, 5	6 2, 0

Tab. 34 : Versuch III,5: Weibchen erhalten 17 Tage lang tägl. 0,3 mg

Progesteron

Durchschnitt Körpergewicht :	239,7 g
" Uterusgewicht :	306,7 mg
" Ovariengewicht :	92,75 mg
" NN - Gewicht :	64,33 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG :	1,3133 mg
Ovariengewicht / g KG :	0,3851 mg
NN - Gewicht / g KG :	0,2678 mg

GEW. DER TIERE/G	GEW. DES UTERUS/MG	GEW. DER OVARIEN/MG	GEW. DER NN/MG
213,0	350,0	129,0	43,0
192,0	380,0	61,5	55,0
202,0	280,0	104,0	55,0
177,0	350,0	61,5	63,0
192,0	380,0	60,0	64,0
200,0	400,0	65,5	60,0

Tab. 35 : Versuch III,6:Weibchen, 17 Tage lang tägl. 0,3 mg Progesteron,
am 15. Tag 100 y Testo.

Durchschnitt Körpergewicht : 196,0 g
 " Uterusgewicht : 356,6 mg
 " Ovariengewicht : 80,25 mg
 " NN - Gewicht : 56,6 mg

Auf 1 g Körpergewicht bezogen :

Uterusgewicht / g KG : 1,8275 mg
 Ovariengewicht / g KG : 0,4047 mg
 NN - Gewicht / g KG : 0,2916 mg

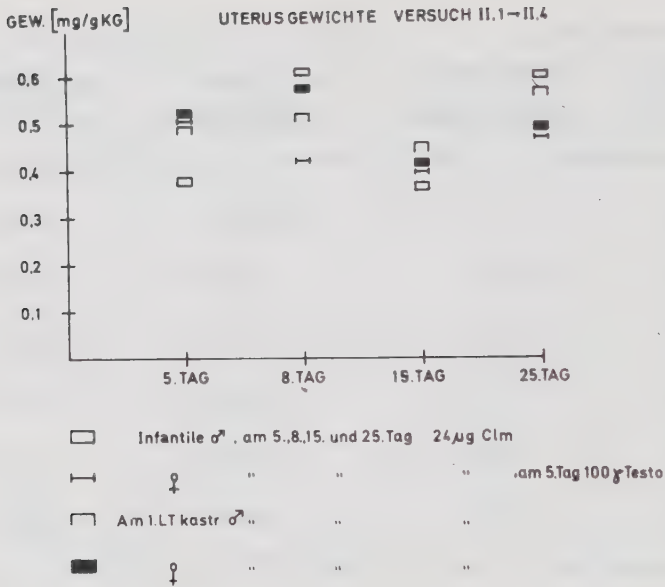


Abb. 1

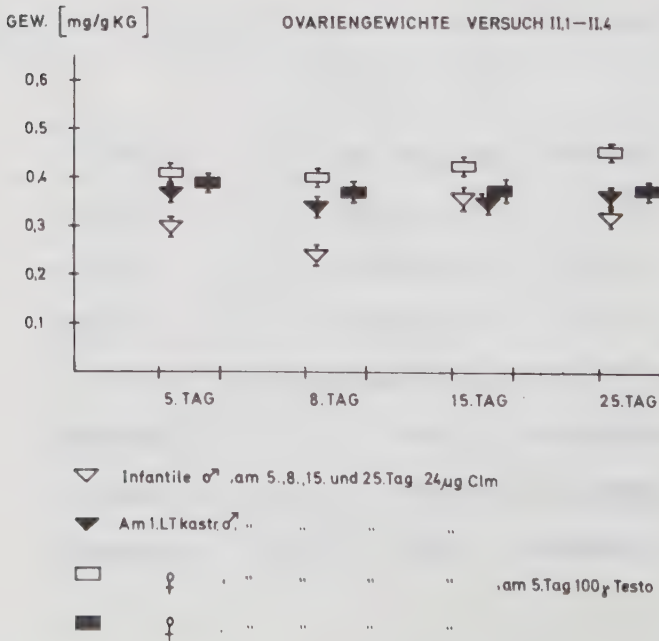


Abb. 2

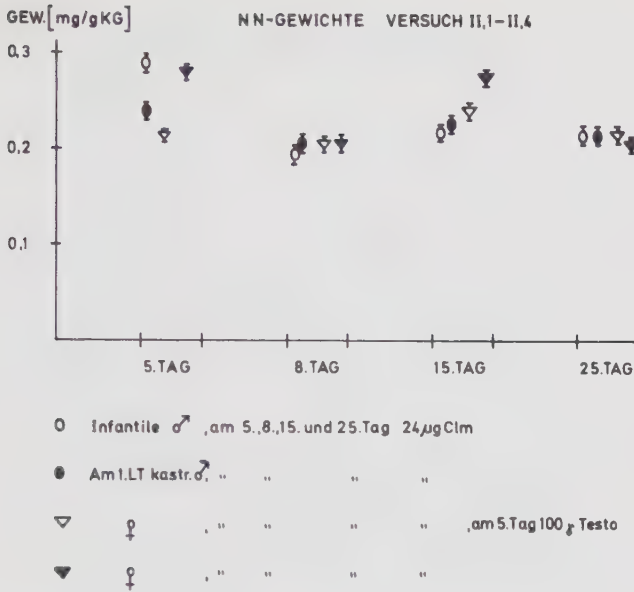


Abb. 3

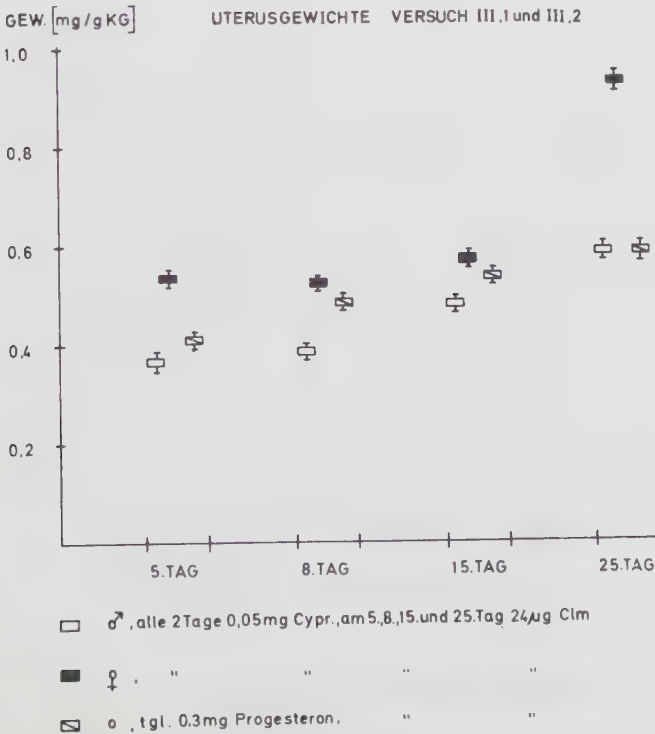


Abb. 4

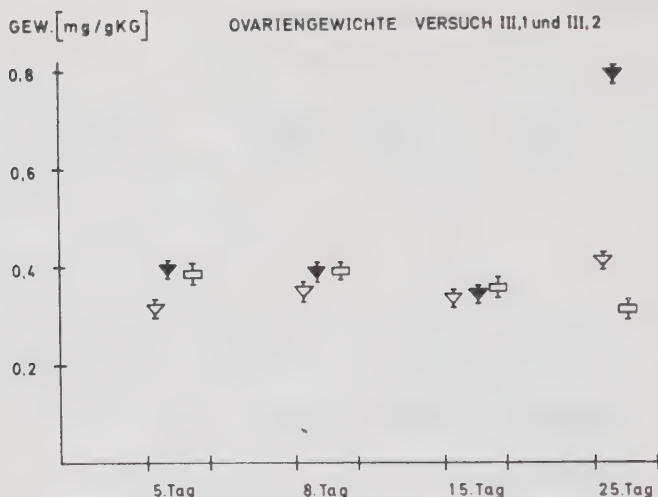


Abb. 5

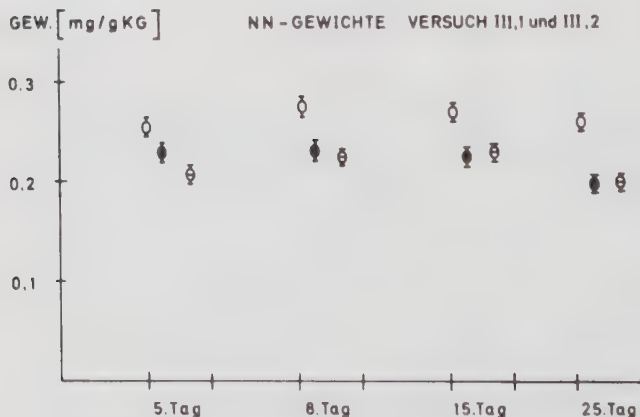


Abb. 6

- ♂ , alle 2 Tage 0,05mg Cypr., am 5., 8., 15. und 25. Tag 24µg Clm
- ♀ , " " " " " "
- ⊙ ♀ , tgl. 0,3mg Progesteron , " " " "

UTERUS-, OVARIEN-, NN- GEWICHTE VERSUCH III.4 - III.6

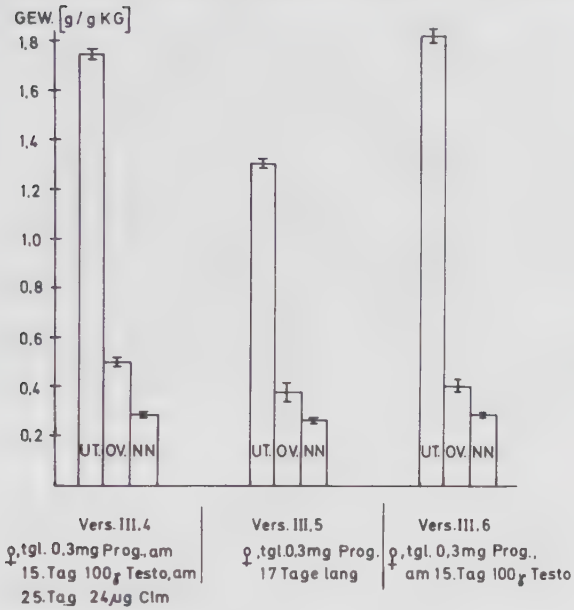
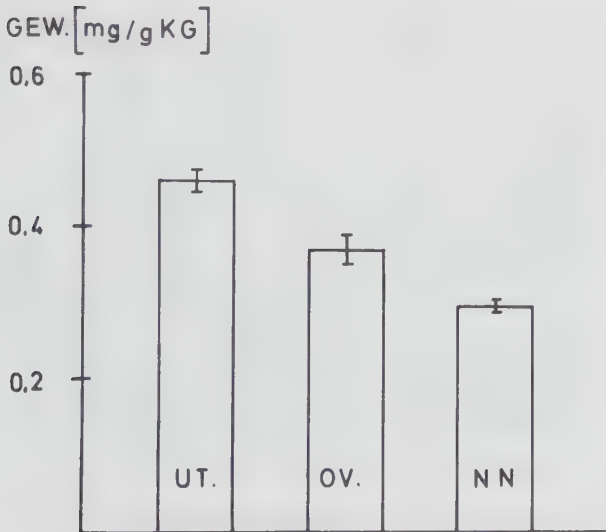


Abb. 7



KONTROLLTIERE (♀), 25 TAGE ALT

Abb. 8

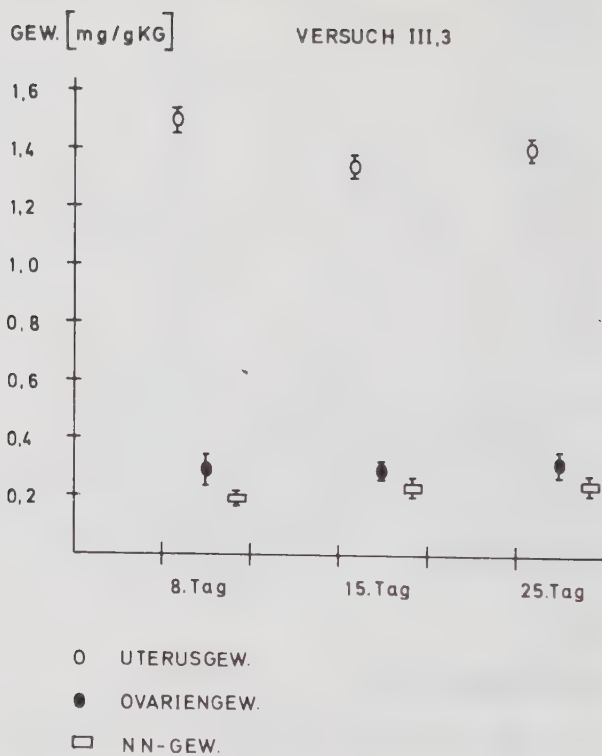


Abb. 9

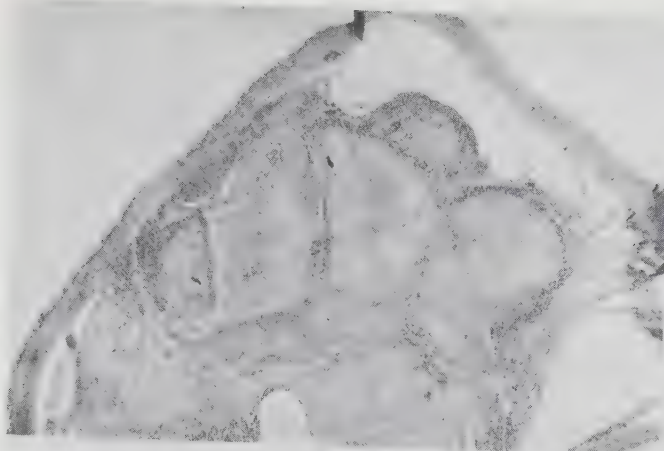


Abb. 10 : Ovartransplantat in der vorderen Augenkammer bei Versuch Ib. (Männliche Ratten werden am 1. Lebenstag kastriert, erhalten am 8., bzw. am 9. Lebenstag 50 yg TP injiziert und bekommen am 60. Lebenstag Ovargewebe von gesunden Weibchen in die vordere Augenkammer transplantiert.)



Abb. 11 : Ovartransplantat in der vorderen Augenkammer von am ersten Lebenstag kastrierten Männchen, die vor dem 8. Lebenstag 50 yg TP injiziert bekamen (Versuch 1 b).

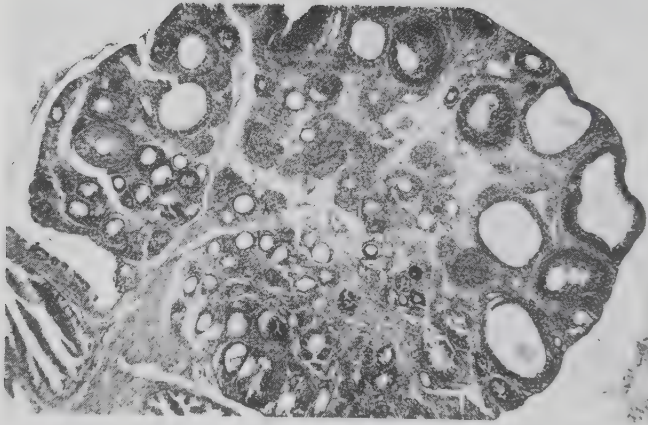


Abb. 12 : Ovar eines Weibchens, dem die Hypophyse eines unter Cyproteronacetat-Einflusses stehenden und am 15. Lebenstag mit 24 yg Clm behandelten Männchens transplantiert wurde.

(Versuch III, 1a)

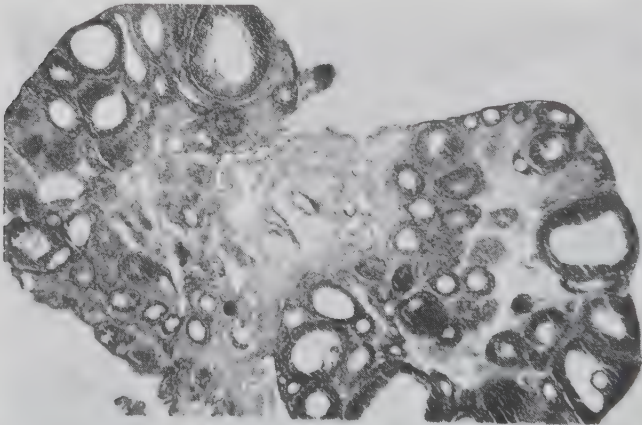


Abb. 13 : Ovar eines Weibchens, dem die Hypophyse eines unter Cyproteronacetat-Einflusses stehenden und am 25. Lebenstag mit 24 yg Clm behandelten Männchens transplantiert wurde.

(Versuch III, 1a)

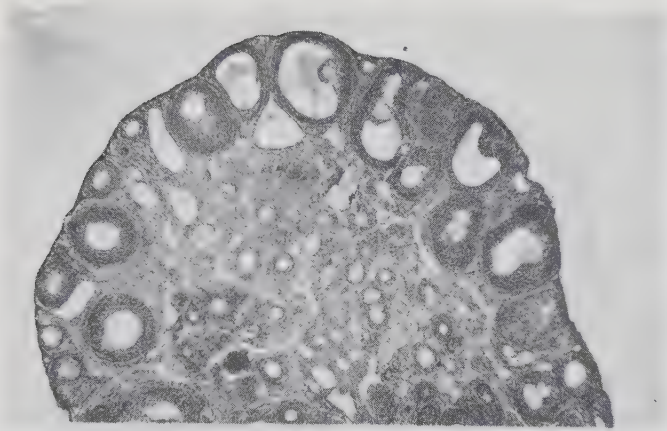


Abb. 14 : Ovar eines Weibchens, dem die Hypophyse eines unter Cyproteronacetat-Einflusses stehenden und am 15. Lebenstag mit 24 yg Clm behandelten Weibchens transplantiert wurde.

(Versuch III, 1b)

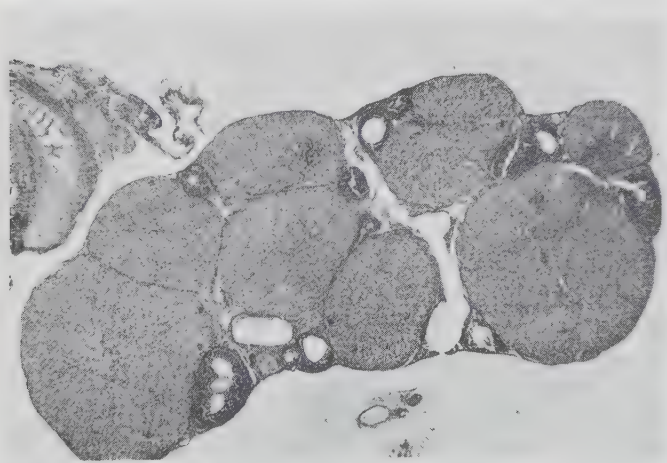


Abb. 15 : Ovar eines Weibchens, dem die Hypophyse eines unter Cyproteronacetat-Einflusses stehenden und am 25. Lebenstag mit 24 yg Clm behandelten Weibchens transplantiert wurde.

(Versuch III, 1b)

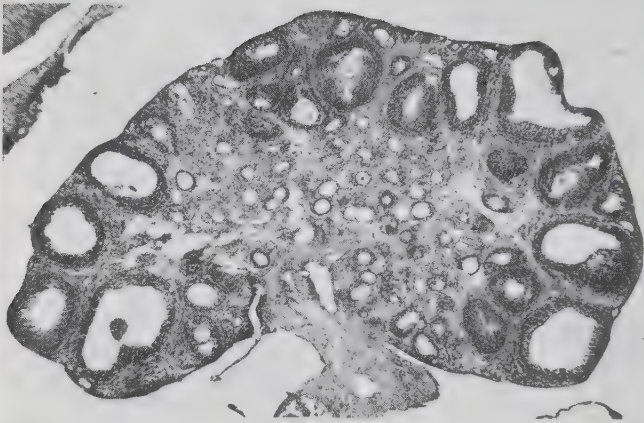


Abb. 16 : Ovar eines Weibchens, dem die Hypophyse eines unter Progesteron-Einflusses stehenden und am 15. Lebenstag mit 24 yg Cln behandelten Weibchens transplantiert wurde.

(Versuch III, 2)

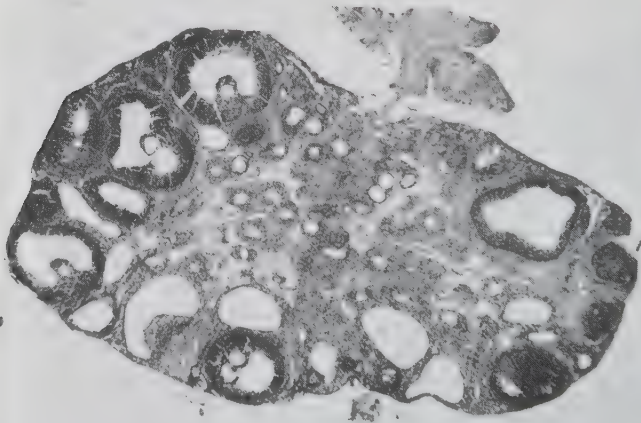


Abb. 17 : Ovar eines Weibchens, dem die Hypophyse eines unter Progesteron-Einflusses stehenden und am 25. Lebenstag mit 24 yg Cln behandelten Weibchens transplantiert wurde.

(Versuch III, 2)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ARAI, Y., and R. A. GORSKI

Critical exposure time for androgenization auf the developing
Hypothalamus in the female rat

Endocrinology 82 : 1010 - 14 , 1968

BARRACLOUGH, C. - A.

Produktion of anovulatory, sterile rats by single injection of
testosterone-propionate

Endocrinology 68 : 62 - 67 , 1961

BARRACLOUGH, C. - A., and A. R. GORSKI

Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen -
induced sterility in the female rat

Endocrinology 68 : 68 - 79, 1961

BUCHHOLZ, R.

Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der genado-
tropen Hypophysenhormone FSH und ICSH im mensuellen Zyklus
Z. ges. exp. Med. 128 : 219, 1957

BUCHHOLZ, R.

Die zentralen Impulse für Follikelreifung und Ovulation
Arch. Gyn. ex. 207 : 107 - 123, 1969 a

BUCHHOLZ, R.

Der Anteil des Progesterons an der Steuerung der inkretorischen
und generativen Ovarialfunktion

In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie

edited by O. Eichler; A. Farah; H. Herken und A.D. Welch

Berlin - Heidelberg - New York: 1969 b, 720 - 804

BUCHHOLZ, R. ; L. NOCKE, and W. NOCKE

The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary
gonadotrophins, estrogens and pregnanediol in women in the post-
menopause and during the menstrual cycle.

Int. J. Fertil. 9 : 231, 1964

BURGER, H. G.; J. B. BROWN; K. J. CATT; B. HUDSON, and

J. STOCKIGT

Physiological studies on the Secretion of human pituitary
luteinizing hormone and gonadal steroids

In: Protein and Polypeptide Hormones

M. Margoulies (ed.)

Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969, p. 412

CAMPELL, H. J. ; G. FEUER; J. GARCIA, and G. W. HARRIS

The infusion of brain extracts into the anterior pituitary gland and the Secretion of gonadotrophic secretion.

J. Physiol. 157 : 30 p 1961

CAMPELL, H. J., and G. W. HARRIS

The effect of intrapituitary infusion of median eminence and other brain extracts on anterior pituitary gonadotrophic secretion

J. Physiol. 170 : 474, 1964

COURRIER, R. ; R. GUILLEMIN; M. JUSTISZ; E. SAKIZ; et
P. ASCHHEIM

Présence dans un extrait d' hypothalamus d' une substance qui stimule la sécrétion d l' hormone antéhypophysaire de luteinisation (LH)

C. R. Acad. Sci., Paris 253 : 922, 1961

DARRAH, H. K. ; P.G.B. Mc KINNON, and A. W. ROGERS

Sexual differentiation in the brain of the neonatale rat

J. Physiol. 218 : 22 P - 23 P, 1971

DÖRNER, G.

Sexualhormonabhängige Gehirndifferenzierung und Sexualität

Wien - New York : Springer Verlag 1972

FLERKÖ, B.

Hypothalamic control of Hypophyseal gonadotrophic function

In: Hypothalamic control of the anterior pituitary. Third
Edition.

Stentagothai, J.; B. Flerkö and B. Halász (eds)

Akadémiai Kiado, Budapest 1968, p. 249

FLERKÖ, B. ; B. PETRUSZ, and L. TIMA

On the mechanism of sexual differentiation of the hypothalamus

Acta biol. hung. 18 : 27, 1967

GOY, R. W.

Experimental control of psychosexuality.

In: HARRIS, G.W., and R.G. EDWARDS; A Discussion on Determination of Sex. Philosophical Transactions of the Royal Society of London.

B. Biological Sciences 259: 149, 1970

HALÁSZ, B.

Endocrine function of hypothalamic islands

Proc. 3rd Intern. Congr. Endocrinol. Mexico City 1968

Excerpta Medica Foundation New York 1969 a

HARRIS, G. W.

Neural Control of the Pituitary Gland

Edward Arnold, London 1955

HARRIS, G. W.

Castration of the new-born male rat and lack of differentiation
of the brain

J. Physiol., London 169 : 117 p., 1963

HARRIS, G. W.

Sex hormones, Brain Development and Brain Function

Endocrinology 75 : 627 - 48, 1964

HOHLWEG, W. und K. JUNKMANN

Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysen-
vorderlappens

Klin. Wschr. 11 : 321, 1932

IGARASHI, M., and S.M. Mc CANN

A new sensitive bio-assay for FSH

Endocrinology 74 : 440, 1964 a

IGARASHI, M., and S.M. Mc CANN

A hypothalamic FSH - releasing factor

Endocrinology 74 : 446, 1964 b

JOHNSON, D. C.; M. YASUDA, and B. N. SRIDHARAN

Prepuberal development of the androgenized male rat

J. Endocr. 29 : 95 , 1964

KAWASHIMA, S.

Secretion of androgen by ovarian grafts in males castrated
at birth

J. Fac. Sc. Tokyo Univ. Sect. IV 9 : 117, 1960

KINCL, F. A., and M. MAQUEO

Prevention by progesterone of steroid induced sterility in
neonatal male and female rats

Endocrinology 77 : 859, 1965

KOBAYASHI, T.; T. KOBAYASHI; T. KIGAWA; T. MIZUNO, and

Y. AMENOMORI

Influence of rat hypothalamic extract on gonadotropic activity
of cultivated anterior pituitary cells.

Endocr. Jap. 10 : 16, 1963

LANGENDECKER, G., und B. B. SAXENA

Tagesschwankungen der Konzentration von FSH und LH im
menschlichen Plasma

Klin. Wschr. 48 ; 236, 1970

MAYER, H.G.K.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die zentrale und
periphere Wirksamkeit von Clomiphendihydrogencitrat

Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie

Band 174, 1. Heft : 35 - 58, 1971

Mc CANN, S. M.

A hypothalamic luteinizing hormone releasing factor

Amer. J. Physiol. 202 : 395, 1962

Mc CANN, S. M., ; S. TALEISNIK, and H. M. FRIEDMAN

LH-releasing activity in hypothalamic extracts

Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 104 : 432, 1960

Mc CANN, S. M. and V. D. RAMIREZ

The neuroendocrine regulation of hypophyseal luteinizing
hormone secretion

Rec. Progr. Hormone Res. 20 : 131, 1964

NEUMANN, F.

Auftreten von Kastrationszellen im Hypophysenvorderlappen
männlicher Ratten nach Behandlung mit einem Antiandrogen

Acta endocr. 53 : 53 - 60, 1966

NEUMANN, F. und W. ELGER

Eine neue Methode zur Prüfung antiandrogen wirksamer Sub-
stanzen an weiblichen Ratten

Acta endocr. 52 : 54 - 62, 1966

NEUMANN F. ; J. D. HAHN und M. KRAMER

Hemmung von Testosteronabhängigen Differenzierungsvorgängen
der männlichen Ratte nach der Geburt

Acta endocr. 54 : 227 - 40, 1967

NEUMANN, F.; R. VON BERSWORDT-WALLRABE; W. ELGER; H. STEINBECK;
J.D. HAHN, and M. KRAMER

Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandro-
gens

Recent Progr. Hormone Res. 26 : 337, 1970

NEUMANN, H. O. ; F. SCHRÖTER ; E. STÄHLER ; und R. BUCHHOLZ

The influence of hormones on the maturation of sexual centres
in the female rat

(In Vorbereitung)

PEDERSEN, T.

Kinetics of Follicle Growth in the Ovary of the Immature Mouse

In : Gonadotrophins and Ovarian Development

edited by W. R. Butt; A. C. Crooke, and M. Ryle

E. & S. Livingstone Edinburgh & London : 1970, p. 223 - 25

PFEIFFER, C.- A.

Origin of functional differences between male and female
hypophyses

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 32 : 603 - 605, 1935

PFEIFFER, C.- A.

Sexual differences of the hypophyses and their determination
by the gonads

Amer. J. Anat. 58 : 195 - 226, 1936

PETRUSZ, P., and B. FLERKÖ

On the mechanism of sexual differentiation of the Hypothalamus

Acta Biol. Hung. 16 : 169 - 73, 1965

PETRUSZ, P., and E. NAGY

On the mechanism of sexual differentiation of the Hypothalamus

Acta Biol. Hung. 18 (1) : 21 - 26, 1967

POPA, G. T., and M. FIELDING

A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic
region

J. anat. London 65 : 88, 1930

SCHALLY, A. V., and C. Y BOWERS

In vitro and in vivo stimulation of the release of luteinizing
hormone

Endocrinology 75 : 312, 1964

SCHREIBER, V. ; T. PRIBYL und J. ROHÁČOVÁ

Vergleich der Wirkung der Antiandrogene Cyproteron und Cyproteron-
acetat auf das endokrine System der Ratte

Endokrinologie, Band 58, Heft 3 : 414 - 24, 1971

SMITH, W.N.A.

The ovary and sexual maturation of the brain

J. Embryol. exp. Morph. 17 : 1, 1967

SWANSON, H. E., and J. J. VAN DER WERFF TEN BOSCH

The "early - androgen" syndrome; Differences in response to pre-natal and post natal administration of various doses of testosterone propionate in female und male rats

Acta endocr. 47 : 37 - 50, 1964

SWANSON, H. E.

Effects of castration at birth in hamsters of both sexes on luteinization of ovarian implants, oestrous cycles and sexual behaviour

J. Reprod. Fertil. 21 : 183, 1970

TUOHIMAA, P., and M. NIEMI

Uptake of sex steroids by the Hypothalamus and anterior pituitary of pre- and neonatal rats

Acta endocr. 71 : 37 - 44, 1972

WEISZ, J., and M. FERIN

Pituitary Gonadotrophins and Circulating LH in Immature Rats - A Comparison between Normal Females and Males and Females Treated with Testosterone in Neonatal life

In: Gonadotrophins and Ovarian Development

eds. R. R. Butt; A.C. Crooke, and M. Ryle

E & S. Livingstone, Edinburgh & London 1970: 339 - 350

WESTMAN, A. und D. JACOBSON

Endokrinologische Untersuchungen an Ratten mit durchtrenntem

Hypophysenstiel

Acta obstet. gynec. scand. 18 : 99 und 151, 1938

WILSON, J. G., and H. C. WILSON

Reproductive capacity in adult male rats treated prepuberally

with androgenic hormone

Endocrinology 33 : 353, 1943

WISLOCKI, C. B., and L. S. KING

The permeability of the hypophysis and the hypothalamus to vital

dyes, with a study of the hypophysical vascular supply

Amer. J. Anat. 58 : 421, 1936

YAZAKI, J.

Effects of adrenalectomy, injections of hormonal steroids or

gonadotrophins, and subjection on stressful stimuli on subcutaneous

ovarian grafts in castrated male rats, as studied by daily examina-

tion of vaginal smear

Jap. J. Zool. 12 : 267 - 77, 1959

YAZAKI, I.

Further studies on endocrine activity of subcutaneous
ovarian grafts in male rats by daily examination of smears
from vaginal grafts

Annot. Zool. Japan. 33 : 217, 1960

YAZAKI I.

Role of the gonad in the functional development of the
hypothalamo-hypophyseal system in neonatally gonadectomized rats
as studied by behavior of intrasplenic ovarian graft

Annot. Zool. Japan. 43 : 19, 1970

Zarrow, M. X.

In: Sex and internal secretions

W. C. Young (ed.)

Baltimore: Williams and Wilkins 1961, p 1004

Danken möchte ich insbesondere Herrn Dr. Heinrich Neumann für seine Anregungen und Unterstützung und die mir gewidmete Zeit bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Frau Manikowski für die Anfertigung der histologischen Präparate und Herrn Kautz für seine freundliche Hilfe bei der Bereitstellung des Tiermaterials.

L E B E N S L A U F

Am 14.05.1946 wurde ich als erster Sohn des
Dipl. Volkswirts Eberhard Hutzel und seiner Ehe-
frau Elfriede, geb. Landbeck in Bad Mergentheim
geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule und Gymnasienbesuch in
Göppingen, Eßlingen/Neckar und Fulda erhielt ich
am 6.11.1966 am Frh. - v. - Stein-Gymnasium in
Fulda das Reifezeugnis.

Nach einem 12-monatigem Wehrdienst bei der
Bundesmarine begann ich im Sommersemester 1968
an der Philipps-Universität Marburg/Lahn mein
Studium und bestand hier im Oktober 1974 das
medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren:

H. Amon; Bock ; R. Buchholz ; K. Dehnicke ;

K. Dimroth ; G. Exner ; H. C. Friederich ;

H. Ganz ; K. Golenhofen ; E. Graul ; H. Hamelmann ;

H. Hensel ; H.- J. Hering ; W. Hort ; H. Jacob ;

H. Kaffarnik ; P. Karlson ; G. Keil ; D. Klaus ;

O. Kleinsasser ; H. O. Koecke ; W. Koransky ;

F. Linneweh ; G. A. Martini ; W. Nultsch ; G. Petry ;

P. Pots ; G. Rodeck ; J. Rohen ; F. Schleyer ;

W. Schmid ; R. Siegert ; W. Straub ; W. Walcher.

